FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

N° 77

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

GUILLAT, Jean-Claude

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 8 Mai 1939, au Caire (Egypte).

Présentée et soutenue publiquement le

GROSSESSE ET LISTÉRIOSE

(A PROPOS DE DEUX CAS DE SEPTICÉMIE A LISTERIA SURVENUE AU SEPTIÈME MOIS DE GROSSESSE AVEC ENFANTS VIVANTS ET AYANT VÉCU).

Président : Mr. P. MORIN, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

GUILLAT, Jean-Claude

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 8 Mai 1939, au Caire (Egypte).

Présentée et soutenue publiquement le

GROSSESSE ET LISTÉRIOSE

(A PROPOS DE DEUX CAS DE SEPTICÉMIE A LISTERIA SURVENUE AU SEPTIÈME MOIS DE GROSSESSE AVEC ENFANTS VIVANTS ET AYANT VÉCU).

Président : Mr. P. MORIN, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.), LEVY (Melle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

PROFESSEURS :

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
- à titre personnel	CABROL (Ch.)
- - -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
- à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- - -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	DESGREZ (P.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
- à titre personnel	CARTIER (P.)
- - -	DREYFUS (J.-Cl.)

	MM.
Biologie médicale, à titre personnel	BOURLIERE (F.)
- - - -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DJOURNO (A.)
- -	DOGNON (A.)
- à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- - -	GOUGEROT (L.)
- - -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
- à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
- à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
- à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1°- MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- -	BRICAIRE (H.)

MM.

Pathologie médicale	CORNET (A.)
- -	HOUSSET (E.)
- -	LAROCHE (Cl.)
- à titre personnel	AZERAD (E.)
- - -	BOUR (H.)
- - -	BROCARD (H.)
- - -	CAROLI (J.)
- - -	FACQUET (J.)
- - -	LAMBLING (A.)
- - -	LAUNAY (Cl.)
- - -	PAYET (M.)
- - -	PERRAULT (M.)
- - -	SIGUIER (F.)
- - -	WORMS (R.)
- - -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutiques générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
- - (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
- à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
- à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)

MM.

Clinique des maladies du sang à titre personnel (hématol.)		ANDRE (R.)
- - - -		BOUSSER (J.)
- - - -		DREYFUS (B.)
Cliniques médicales	(Bicêtre	DEPARIS (M.)
	(Broussais	MILLIEZ (P.)
	(Cochin	PEQUIGNOT (H.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
	(-	CONTE (M.)
	(-	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique et séméiologie médicales (Antoine-Chantin)		DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)		BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)		RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)		WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
- à titre personnel		GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J.)
- à titre personnel		RICHET (G.)
- - -		CROSNIER (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		BRISSAUD (H.)
- à titre personnel		LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		LAPLANE (R.)
- à titre personnel		POLONOVSKI (Cl.)

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BROUET (G.)
- à titre personnel ..... KREIS (B.)
- - - ..... MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice ..... GROSSIORD (A.)
Electroradiologie ..... LEDOUX-LEBARD (M.)
- ..... LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H.)
- à titre personnel ..... FISCHGOLD (H.)
- - - ..... TUBIANA (M.)
- - - ..... CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière) ..... SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal) ..... GAULTIER (M.)

2°- CHIRURGIE

Anesthésiologie ..... VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G.)
- - ..... KUSS (R.)
- - ..... N...
- à titre personnel ..... RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales ..... MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale ..... MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) ..... DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
- à titre personnel ..... BREHANT (J.)

Cliniques chirurgicales
(Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- ..... BAUMANN (J.)
(Cochin ..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière ..... SICARD (A.)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)

MM.

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
- - (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
- - (Foch)	PADOVANI (P.)
- - (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
- à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J.)
- à titre personnel	GAUDARD D'ALLAINES (Cl.de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
- (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
- à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET G.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)

	MM.
Biochimie médicale	(CARTIER (P.) (GONNARD (P.) (NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	(BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	(CECCAL (P.) (HADENGUE (A.) (FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	(COURSAGET (J.) (GREMY (F.) (PELLERIN (P.)
Physiologie	(DURAND (J.) (GIRARD (Fr.) (HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ETRANGERES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIÉS

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Avocat aux qualités
exceptionnelles, dont
la haute tenue morale
et humaine fut sans
égale.

A MA MÈRE

Pour tous les sacrifices
qu'elle a consentis tout
au long de mes études.

A MA FEMME

Avec toute ma tendresse.

A TOUS MES PARENTS ET AMIS.

A Monsieur le Professeur P. MORIN

Professeur de Physiologie et Pathologie obstétricales

Qui nous a fait le très
grand honneur d'accepter
la présidence de cette
thèse.

Qu'il trouve ici l'assurance
de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur R. FASQUELLE

Professeur de Microbiologie

Il nous a fait le grand honneur de s'intéresser et d'encourager ce modeste travail.

Il n'a pas manqué de nous prodiguer ses conseils et son aide précieuse.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre profonde et respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. MUSSET

Une année d'internat dans son service nous a permis de profiter pleinement de son remarquable enseignement des techniques chirurgicales et de ses indications rigoureuses.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profond et respectueux attachement.

A Madame le Professeur Agrégé C. TCHOBROUTSKY

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Qui a su nous captiver pour l'obstétrique par l'étendue de ses connaissances et la qualité de son enseignement.

Qu'elle trouve ici l'assurance de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. ROBEY

Il nous a accueilli comme externe dans son service et nous a fait aimer l'obstétrique.
Interne, son enseignement, riche d'une profonde expérience, nous a été d'un grand profit.

Qu'il trouve ici le témoignage respectueux de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur J.-P. GUILLAUMIN

Il nous a accueilli tout jeune interne dans son service.

Il a guidé avec beaucoup de patience et d'indulgence nos premiers pas en obstétrique.

Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Y.-J. LONGUET

Qui nous a fait profiter avec beaucoup de bienveillance de sa grande expérience chirurgicale.

Qu'il veuille bien accepter notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur J. LACOUR

Notre séjour dans son service à Villejuif nous a beaucoup appris sur la chirurgie du cancer.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS MAÎTRES DES HÔPITAUX :

Monsieur le Docteur R. GIRAUD
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Monsieur le Docteur R. HERVÉ
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Monsieur le Docteur V. LOFFREDO
Gynécologue-Accoucheur Assistant des Hôpitaux

A NOS MAÎTRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Professeur M. BARIETY

Monsieur le Professeur M. ROUX

Monsieur le Professeur M. GAULTIER

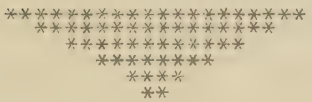
Monsieur le Professeur F. SIGUIER

Monsieur le Professeur Agrégé G. THOMERET

Monsieur le Professeur Agrégé Cl. DUBOST

GROSSESSE ET LISTÉRIOSE

A PROPOS DE DEUX CAS DE SEPTICÉMIE A LISTERIA SURVENUS AU SEPTIEME MOIS DE GROSSESSE AVEC ENFANTS VIVANTS.



PLAN D'ÉTUDE

- Introduction.
- Historique.
- Fréquence.
- Bactériologie.
- Epidémiologie.
- Revue des formes cliniques de la listériose humaine.
- Nos observations cliniques.
- Etude clinique de la listériose de la femme enceinte.
- Diagnostic.
- Anatomie pathologique.
- Pathogénie.
- Prophylaxie.
- Traitement.
- Conclusions.

INTRODUCTION

Maladie infectieuse et contagieuse se manifestant à l'état sporadique chez l'homme, la listériose est due à un agent pathogène spécifique "Listeria monocytogenes".

L'intérêt de l'étude de son association avec la grossesse provient du fait qu'elle est transmissible directement de la mère à son foetus et que cette atteinte foetale est habituellement sévère, souvent mortelle, contrastant généralement avec le caractère bénin ou même la latence complète de la maladie chez la mère.

Or, il nous a été donné d'observer, dans le service de notre maître le Professeur Agrégé René MUSSET, deux cas de septicémie à Listeria monocytogenes survenue chez des femmes enceintes de sept mois et demi environ et qui ont toutes deux accouché à terme d'enfants vivants et ayant survécu.

HISTORIQUE

La première observation de Listériose appartient à la médecine vétérinaire.

- En effet, c'est à HULPHERS que l'on doit la première description de l'infection chez les lapins, en 1911. Le germe qu'il isole est appelé "Bacillus hepatis", du fait de sa forme et de sa découverte dans les foyers nécrotiques de foies de lapins.

- C'est en 1917 qu'on trouve les premiers cas de listériose sous forme de méningite purulente, rapportés par ATKINSON en Australie. (Il s'agissait de 5 enfants d'âge scolaire).

- En 1921, DUMONT et COTONI décrivent, chez l'homme, une méningite aiguë mortelle due à un germe "semblable à celui du rouget du porc". Ce germe ne sera identifié comme étant Listeria monocytogenes que 21 ans plus tard, en 1942, par COTONI lui-même.

- C'est en 1926, en Angleterre, que la première étude bactériologique est faite par MURRAY, WEBB et SWANN qui isolent le germe au cours d'une épizootie survenue dans un élevage de lapins et de cobayes. Ils le baptisent alors "Bacterium monocytogenes", en raison de la monocytose sanguine découverte chez les lapins.

- En 1927, PIRIE, en Afrique du Sud, décrit le germe sous le nom de "Listerella hepatolytica" chez un petit rongeur (la gerbille) : Listerella en hommage au grand bactériologiste anglais LISTER. Mais

peu après, remarquant la similitude de ce germe avec celui décrit par MURRAY, WEBB et SWANN, il propose de l'appeler "Listerella monocytogenes".

- En 1928, MATHEWS l'isole chez le boeuf.

- En 1929, NYFELDT l'isole, au Danemark, chez des malades présentant un tableau de mononucléose infectieuse. Cette découverte troubla les esprits et fut le point de départ de plusieurs théories sur les rapports entre listériose et mononucléose infectieuse.

- En 1931, GILL, en Nouvelle-Zélande, prouve son action dans une encéphalite du mouton et l'appelle "Listerella ovis".

- En 1932, TEN BROECK l'isole chez le poulet.

- En 1933-1934, BURNS publie, en Amérique, les deux premiers cas de listériose à nodules disséminés chez le nouveau-né.

- En 1934, SCHULTZ et coll. décrivent deux cas de méningite chez l'homme, due à un bacille diphtéroïde qu'ils appellent "Corynebacterium parvulum" ; mais ce germe sera identifié plus tard comme Listerella monocytogenes par WEBB et BARBER.

- En 1939, GRAHAM, HESTER et LEVINE le trouvent chez des foetus de bovidés et en étudient les propriétés abortives dès 1940, avec PATERSON.

- C'est en 1939, au IIIme Congrès International de Microbiologie réuni à New-York, que le nom définitif de "Listeria monocytogenes" est assigné à ce germe. Disons tout de suite que le qualificatif de "monocytogenes" doit être compris uniquement comme une accumulation locale d'éléments mononucléés dans les granulomes et les exsudats nécrotiques, et non obligatoirement comme l'expression d'une monocytose sanguine, laquelle ne se retrouve que chez les rongeurs, et chez l'homme uniquement dans la forme

revêtant l'aspect d'une mononucléose infectieuse.

- Depuis 1939, la liste des publications n'a fait que s'allonger, tant en France, avec les observations de :

. HARVIER, LAVERGNE et CLAISSE, en 1943 ;

. MARTIN, SUREAU et coll., en 1947 ;

. SEDAILLAN et coll., en 1948 et 1949 ;

. En 1955, est décrite la première méningite à Listeria monocytogenes du nouveau-né, dans la thèse de COULOMBIER ;

. ENJALBERT, en 1956 et 1957 ;

. BRET et coll. (1956) ;

- qu'à l'étranger, notamment dans la littérature allemande, où l'on trouve les principaux travaux concernant la clinique, l'épidémiologie et la sérologie (POTEL, LINZENMEIER et surtout SEELIGER).

- Le premier cas de septicémie à Listeria reconnu chez la femme enceinte est rapporté par HOOD (1958).

FREQUENCE

Longtemps méconnue des cliniciens, la listériose ne peut plus être considérée comme une rareté. En effet, de nombreuses publications, notamment en Allemagne, nous ont appris les multiples problèmes intéressants que peut poser la listériose humaine.

Au cours des douze dernières années, le nombre de cas publiés s'est multiplié, qu'on en juge par la France :

- En 1955, les deux premiers cas identifiés avec certitude par COULOMBIER ;

- En 1966, on a compté 141 observations ayant fait l'objet de publications, ce qui, bien entendu, ne représente qu'une partie des cas survenus pendant cette année.

Les mêmes constatations sont faites en Allemagne et aux U.S.A.. De 1911 à 1946, on ne trouve que 36 publications, alors qu'on en répertorie plus de 1.000 en une seule année (1961).

Cela provient sans doute du fait de nos meilleures connaissances sur l'agent pathogène et les formes cliniques de la maladie (formes atténuées, localisées, ...). Et sans la ranger dans le cadre des maladies courantes, il n'en reste pas moins que la listériose humaine est une maladie d'actualité, puisqu'on voit chaque année augmenter le nombre de publications qui lui sont consacrées.

Il s'agit d'une maladie universelle, son exis-

tence ayant été établie avec certitude sur les cinq continents, et peu de pays ont été épargnés. En ce qui concerne la France, les publications émanent des régions les plus diverses : Lille, Bordeaux, Nantes, Rouen, Toulouse, Nancy, etc...

Dans cet ensemble, quelle place occupent les listérioses de la femme enceinte ?

Sous l'influence de POTEL, qui donna en 1951 la première description de l'infection à Listeria du nouveau-né, on considère que la listériose de la femme enceinte représente la forme la plus fréquente de la maladie. Le pourcentage peut être évalué à 55-60 % des cas pour la listériose de la femme enceinte (On englobe dans ces chiffres les cas de listériose du nouveau-né, puisqu'il est convenu d'admettre, sauf rares cas d'épidémies de crèche, qu'une atteinte du nouveau-né provient d'une maladie maternelle dont il faut dès lors faire la preuve bactériologique ou sérologique.). Au deuxième rang, vient la forme cérébro-méningée de la maladie (35 à 40 % des cas). Ainsi, sur les 141 cas français connus en 1966, on compte 79 cas concernant des nouveau-nés, 7 des enfants, 51 des adultes et 4 des femmes enceintes.

Dans le cadre de la pathologie gravidique, quelle place occupe la listériose ? En ne tenant compte que des cas publiés, la fréquence est de 1/10.000mes. Mais cela ne représente qu'une partie des atteintes listériennes de la grossesse, plusieurs cas passant inaperçus ou n'étant pas publiés.

Des études statistiques ont été faites par les auteurs allemands. Ainsi :

- POTEL, sur 170 cas suspects, retrouve 6 cas de listériose confirmée.

- ALEX estime que la listériose n'est responsable que dans 2 % des cas de mortalité néo-natale.

- SEELIGER, sur 3.246 accouchements en dix

mois, retrouve 0,154 % responsable de mort néonatale.

- SCHULTZ , sur 1.500 foetus examinés, ne retrouve une infection listérienne que 6 fois.

BACTERIOLOGIE

Depuis sa mise en évidence en 1911 par HULPHERS, le germe, du fait de son polymorphisme, a posé de nombreux problèmes d'identification aux bactériologistes qui lui ont donné des dénominations multiples : "Bacillus hepatis", "Listerella hepatolytica", Corynebacterium parvulum"... Et il faut attendre les travaux de Mary BARBER (1939) qui, par une étude comparative avec "Erysipelothrix rhusiopathiae", agent du rouget du porc, permettent la nette individualisation bactériologique de "Listeria monocytogenes". Il faut également souligner les travaux de PATERSON (1939-1940) et, plus récemment, ceux de l'école allemande, notamment SEELIGER (1953 et 1961) qui permettent actuellement une étude bactériologique et sérologique du germe avec le moins de causes d'erreur possible.

Nous nous contenterons d'en rappeler ici l'essentiel.

Listeria monocytogenes constitue, à lui seul, le genre "Listeria", qui fait partie de la famille des Bacteriaceae, ordre des Bactériales (classification de PREVOST).

Morphologie

Très polymorphe, Listeria monocytogenes (abréviation L.m.) peut apparaître sous des aspects variés de bâtonnets, de coccobacilles ou de filaments, selon les organes dont il provient ou les milieux dans lesquels on le cultive.

Dans les produits pathologiques, il a l'aspect d'un bâtonnet assez court, trapu, de 1 à 1,5 µ, intra- ou extra-cellulaire. Inclus dans le cytoplasme de grands mononucléaires, il se dispose en amas enchevêtrés, en paquets d'épingles ; entre les cellules, il se présente sous la forme de bacilles isolés ou disposés en V, en parallèle...

Dans les cultures jeunes, sa morphologie est à peu de chose la même que celle observée dans les produits pathologiques ; on peut le trouver plus court ou plus coccoïde, rappelant un streptocoque ou un entérocoque.

Avec le vieillissement des cultures, on trouve des formes plus allongées, flexueuses, ondulées en S, filamenteuses.

Coloration : il prend le Gram et toutes les couleurs d'aniline, mais résiste peu à la décoloration un peu poussée.

Dépourvu de spores et de capsule, L.m. est mobile (de 1 à 5 cils) à 20-22 degrés, mais pratiquement plus à 37 degrés.

Isolement

C'est un germe aéro-anaérobie facultatif, poussant assez facilement dans les milieux usuels, même à une température relativement basse (de 4 à 40 degrés, avec une température optima de 37 degrés).

Il préfère les milieux de culture neutres ou légèrement alcalins (pH optimum de 7,2 à 7,6), mais s'accommode fort bien de valeurs atteignant ou dépassant 8.

Il pousse aussi bien en bouillon glucosé qu'en gélose nutritive ou en gélose de Veillon, en 18 à 48 heures. En milieu de culture, il peut garder sa vitalité de six mois à un an (milieu au lait).

Il est indifférent à la dessiccation, à la lumière, aux concentrations salines.

Identification

Sur gélose au sang, les colonies sont petites, brillantes, surélevées, entourées d'un mince halo d'hémolyse.

L. m. fermente glucose, lévulose, maltose et esculine.

Il donne une réaction toujours positive à la catalase.

Il acidifie le lait tournesolé sans coagulation.

Il donne des colonies noires sur milieu au tellurite de potassium.

Il ne noircit pas la gélose au plomb, n'hydrolyse pas l'urée, ne réduit pas les nitrates, ne produit pas d'indol, ne fermente pas la mannite, ne produit pas d'acétyl-méthyl-carbinol.

Pouvoir pathogène expérimental

Cobaye, poule, mais surtout souris blanche et lapin sont les animaux de choix pour l'étude expérimentale.

Le pouvoir pathogène est assez variable : certaines souches sont toxiques à la dose de 1/10 à 1/1.000me de ml. d'une culture en bouillon. D'autres souches ne sont pas agressives, restant avirulentes pour le lapin et la souris.

L'injection intra-veineuse au lapin d'un bouillon de culture dilué au 1/10me provoque la mort de l'animal en 3 à 5 jours, et on trouve à l'autopsie des nodules nécrotiques caractéristiques au niveau

de foie, surrénales, rate, contenant des Listeria en abondance.

L'injection de la même dose en sous-cutanée entraîne une maladie d'évolution lente, avec hyperleucocytose et mononucléose sanguines pouvant atteindre 80 à 85 %.

L'instillation conjonctivale d'une ou deux gouttes d'un bouillon de culture de vingt-quatre heures entraîne, en moins de quarante-huit heures, une kérato-conjonctivite aiguë qui évolue rapidement vers la suppuration et la fonte purulente de l'oeil. Le germe est retrouvé dès la dix-huitième heure dans les sécrétions muco-purulentes. C'est le test mis au point par PONS et JULIANELLE qui est négatif avec les streptocoques et les corynebacterium. Pratiquée chez le cobaye, on a les mêmes lésions oculaires et l'épreuve porte ici le nom de test d'Anton.

L'injection par voie conjonctivale ou digestive à une lapine gravide entraîne en sept à dix jours, soit l'avortement, soit une mise bas prématurée, soit une morti-natalité.

Chez la souris, l'injection intra-péritonéale d'une dose de 1/10me à 1/1.000me de ml d'un bouillon de culture provoque la mort en 2 à 8 jours, et on trouve les mêmes lésions anatomiques que chez le lapin.

L'inoculation à l'oeuf embryonné donne en quarante-huit heures des lésions du foie, du myocarde et du système nerveux central de l'embryon de poulet.

En ce qui concerne le pouvoir toxinogène, on peut affirmer l'absence d'élaboration d'une exotoxine. Par contre, devant les destructions cellulaires viscérales constatées, on est conduit à admettre l'existence d'une endotoxine dotée d'un pouvoir nécrotique élevé.

Structure antigénique

Elle est connue dans ses grandes lignes grâce aux travaux de PATERSON (1939), qui ont été repris et complétés par SEELIGER et LINZERMEIER (1953).

Listeria monocytogenes possède des antigènes somatiques O et des antigènes flagellaires H. Etudiant les modes de groupement de ces antigènes dans de nombreuses souches de Listeria, PATERSON est parvenu à classer ces diverses souches en quatre types antigéniques et il donne le tableau suivant :

TYPE	ANTIGENE O	ANTIGENE H	ORIGINE GEOGRAPHIQUE
1	I II III	A B	France, Angleterre, Allemagne
2	I II III	B D	Ecosse, U.S.A.
3	II III IV	A B	Danemark
4	III IV	A B C	France (4b surtout) et tous pays

Récemment, le type 4 a été subdivisé en deux sous-types 4a et 4b.

Il ressort de ce tableau que les quatre types sérologiques de L.m. possèdent un antigène somatique commun III et un antigène flagellaire commun B ; les autres sont spécifiques de type.

On admet qu'il n'existe aucune corrélation entre le type sérologique et l'espèce animale d'où provient la souche et qu'aucune caractéristique biochimique n'apparaît liée au type sérologique.

Bien entendu, ces antigènes provoquent la formation d'agglutinines O et H et d'anticorps fixant le complément, mais leur pouvoir immunogène est relativement faible.

EPIDEMIOLOGIE

L'épidémiologie générale de la listériose chez la femme enceinte se confond avec celle de la listériose, mais nous verrons cependant que l'état de gravidité semble rendre l'organisme plus réceptif à l'infection listérienne.

L'épidémiologie de la listériose n'est pas entièrement élucidée.

Depuis les travaux de SEELIGER (1961), une notion semble actuellement bien établie : les listérioses humaines proviennent pratiquement toujours d'une source animale. En effet, les études comparatives des souches de Listeria isolées chez l'homme et chez l'animal n'ont montré aucune différence, tant dans leurs propriétés biochimiques que sérologiques.

Quant aux modalités de transmission, on en est réduit aux conjectures, la filiation étant difficile à démontrer de façon précise.

LA LISTERIOSE ANIMALE

La listériose étant une zoonose, c'est-à-dire une maladie transmise d'un animal vertébré à l'homme ou inversement, la connaissance de quelques notions précises sur la maladie animale est d'un intérêt de premier ordre sur le plan épidémiologique.

Bien plus fréquente que la maladie humaine, la maladie animale joue un rôle important en médecine

vétérinaire. En effet, selon SEELIGER, plus de 35 espèces animales sont sensibles au germe. Parmi les animaux les plus touchés, de façon sporadique ou sous forme d'épizooties, on trouve les ruminants (bovins et ovins spécialement), les rongeurs et les oiseaux (volaille notamment). C'est dire que l'homme, le rural plus que le citadin, est entouré de façon plus ou moins étroite d'animaux susceptibles d'héberger le germe.

L'aspect clinique de la maladie animale dépend de l'espèce animale et il semble que l'on puisse très schématiquement distinguer trois grands tableaux (après une période d'incubation souvent méconnue : de 10 à 36 jours) :

- La forme septicémique domine chez les rongeurs avec foyers nécrotiques dans les viscères (foie et rate en particulier) et monocytose sanguine.

- La forme méningo-encéphalitique, qui se rencontre plus volontiers chez les ruminants.

- Les formes génitales, qui se rencontrent chez toutes les espèces, essentiellement sous forme d'avortements (brebis, chèvre, vache, jument, lapine, etc...), et l'on retrouve en abondance Listeria dans les organes de l'avorton, dans le liquide amniotique, dans les lochies et sécrétions vaginales, et même dans le lait dont l'aspect extérieur n'est nullement modifié. La réalité du rôle de Listeria dans ces interruptions de grossesse chez l'animal a été démontrée par de nombreux auteurs. Citons en particulier GRAHAM, HESTER et LEVINE, qui réalisèrent expérimentalement l'infection de foetus bovins par inoculation des femelles gestantes avec des souches de Listeria ; il y a également l'important travail de GRAY, SINGH et THORP qui :

. Chez un premier lot de lapines, provoquent l'avortement par instillation oculaire de Listeria à la fin de la deuxième semaine de gestation. Et si cette instillation a lieu quatre jours ou moins

de quatre jours avant la fin de la gestation, les petits lapins naissent soit morts, soit vivants, mais s'installe alors un état septicémique qui les tue en quelques jours.

. Chez un deuxième lot de lapines, ils provoquent l'avortement par administration d'eau infectée par Listeria à la fin de la deuxième semaine de gestation (Il faut noter que 4 lapins sur 6 succombent). Et si cette infection par voie buccale est réalisée cinq jours ou moins de cinq jours avant la mise bas, il s'ensuit soit une morti-natalité, soit une mortalité dans les cinq jours qui suivent la naissance.

. Par contre, des lapines non gravides et des lapins mâles ne sont pas atteints par une infection expérimentale analogue.

- Outre ces trois tableaux cliniques, il faut faire une place à part aux formes inapparentes de la maladie chez l'animal qui, bien que ne présentant aucune manifestation clinique de l'infection listérienne, élimine néanmoins le germe notamment dans les déjections, les sécrétions vaginales, le lait (et cela pendant des mois et même des années). On conçoit aisément le rôle important que de tels "porteurs sains" jouent dans la transmission de l'infection (Listeria a été retrouvé ainsi dans les selles de taureaux et de chiens tout à fait normaux par ailleurs).

La contamination animale peut se faire par contact direct entre animal malade ou porteur de germes sain à animal sain de la même espèce ou d'espèces différentes ; elle peut également se faire par voie indirecte et l'on incrimine surtout la voie digestive (eau de boisson infectée, aliments, fourrages pollués, etc...) et la voie respiratoire (par exemple, dans les bergeries où le bétail se trouve entassé dans des locaux fermés). Enfin, certains auteurs admettent qu'à la suite de certains facteurs prédisposants, les animaux peuvent extérioriser une infection listérienne

jusque là latente.

Il n'en reste pas moins que, malgré tous les efforts des chercheurs depuis quelques années, la source première des bacilles nous est actuellement inconnue. On ignore quel est l'hôte animé ou inanimé qui constitue le principal "réservoir de virus". Néanmoins, hypothèses et probabilités ne manquent pas.

C'est ainsi que certains épidémiologistes, à la suite de faits d'expérience et d'observation lors des épidémies, font jouer un rôle important à certains petits rongeurs sauvages (rat, campagnol, furet) en les considérant comme les vrais réservoirs de virus souvent à titre de "porteurs sains" (travaux de OLAFSON, MORRIS et NORMAN, LEVY, OSEBOLD, etc...).

D'autres estiment que ce germe est très répandu dans la nature et vont même jusqu'à le considérer comme un habitant habituel saprophyte de l'intestin de nombreux animaux (Thèse de G. COULOMBIER).

Il faut enfin mentionner que SEELIGER a isolé, à plusieurs reprises, L.m. de terre de jardin, ce qui permet de penser que le sol pourrait contenir Listeria au même titre que la flore normale déjà connue.

LA CONTAMINATION HUMAINE

C'est le problème épidémiologique majeur.

Les produits virulents

Le germe a été isolé des sécrétions des muqueuses atteintes : sécrétions conjonctivales, salivaires, bronchiques, génitales.

Le lait et tous les produits qui en dérivent : GOYON a retrouvé dans le lait d'une vache, L.m. vingt-deux jours après un avortement listérien.

Les fèces : déjections des animaux, méconium

des nouveau-nés en particulier.

Les urines.

Le sang au moment de la bactériémie.

Les oeufs.

La viande mal cuite des animaux atteints.

Les tissus foeto-maternels : placenta, lochies, liquide amniotique.

Les poussières, le sol.

Les modes de contamination de l'homme

Comment l'homme s'infecte-t-il ?

1/- Pratiquement, toujours à partir de l'animal, réservoir de germes. La transmission de l'infection à l'homme se fait par les mêmes voies que chez l'animal.

= La contagion peut être directe et souvent ces cas concernent des professions particulièrement exposées, comme les employés des abattoirs, les vétérinaires (listériose apparue chez des vétérinaires qui avaient pratiqué des autopsies d'animaux atteints), les marchands de volaille (conjonctivite listérienne apparue chez des employés d'un marchand de volaille de Chicago, à la suite de manipulation de volailles infectées).

Les animaux infectants peuvent être malades ou porteurs sains de germes. Ainsi, P. THIBAULT rapporte le cas d'un avortement chez une femme, avec découverte de Listeria chez le foetus et où l'enquête retrouva le même germe en abondance dans les déjections du chien de la maison, par ailleurs tout à fait normal.

En fait, il n'est pas fréquent de mettre en évidence de façon irréfutable cette transmission di-

recte, l'animal infectant restant bien souvent difficile à identifier.

= La contagion indirecte semble être le mode de contamination le plus important sur le plan épidémiologique. Elle se fait surtout par voie digestive, après ingestion de denrées alimentaires d'origine animale : viandes, lait cru ou mal pasteurisé, oeufs.

Pour être complet, il nous faut mentionner ici certains travaux russes et tchèques qui incriminent des véhicules animés dans le colportage du germe, notamment la tique "Ixode ricinus". Le germe est, dans ces cas, déposé à l'occasion d'une piqûre de cet insecte et pénètre ainsi dans l'organisme directement par la voie sanguine.

2/- La contamination inter-humaine.

Là, deux ordres de faits doivent être distingués :

. d'une part, la transmission d'homme malade ou porteur sain de germes à homme sain ;

. d'autre part, la listériose congénitale par transmission directe de la mère à son foetus.

= La transmission de l'homme atteint à l'homme sain. Certaines observations semblent, en effet, prouver l'existence de ce mode de transmission de la maladie humaine :

- Petites épidémies de crèches, rapportées par VAN GELDEN et coll., par LEVY et NASSAU ;

- PATOCKA, HLOUCAL et MENCIKOVA rapportent le cas d'une femme médecin enceinte de six semaines qui pratiqua l'accouchement d'un enfant atteint de listériose. Par la suite, elle accoucha d'un nouveau-né qui mourut dans un tableau de septicémie à Listeria.

- ERDMANN rapporte le cas superposable d'une

puéricultrice.

- On peut également citer l'exceptionnelle infection vénérienne de la femme (intérêt, dans ces cas, de prélèvements uréthraux, d'une spermoculture).

Au total, les observations de contamination inter-humaine sont peu nombreuses dans la littérature et ce mode de transmission de la maladie reste dans le domaine des raretés.

= La listériose congénitale. De par sa fréquence et ses incidences foetales, elle représente un des aspects les plus importants de contamination inter-humaine.

La grossesse semble, en effet, constituer un terrain favorable au développement d'une listériose, et on a déjà vu la facile obtention d'une listériose expérimentale chez les animaux gravides. Cette particulière réceptivité de l'organisme gravide peut se comprendre :

- par la moindre résistance à l'infection que confère l'état de gravidité ;

- par l'existence de tissus foetaux jeunes, particulièrement sensibles à toute agression infectieuse ;

- enfin, par l'augmentation de la virulence du germe sous l'effet des taux élevés d'oestrogènes, comme l'ont avancé certains auteurs.

Nous allons surtout voir, dans ce chapitre, par quelles voies s'effectue cette transmission materno-foetale de l'infection listérienne.

Trois voies possibles :

- la voie transplacentaire,
- la voie ascendante à partir d'une infection cervico-vaginale,
- enfin, l'infestation du nouveau-né au moment du passage de la filière génitale.

a)- La voie transplacentaire, qui est la voie d'infection classique du foetus, est soutenue par plusieurs auteurs, dont ALEX et POTEL.

Connue depuis longtemps pour la vérole et au cours des septicémies maternelles, c'est la voie empruntée par un grand nombre de germes et de virus. En ce qui concerne la listériose, on a réussi à établir la réalité de ce mode transplacentaire de transmission, grâce, d'une part à l'expérimentation animale (GRAY et coll.), d'autre part grâce aux examens bactériologiques et histologiques du placenta. On retrouve, en effet, volontiers des lésions listériennes placentaires et le germe a même été aussi retrouvé, dans certains cas, dans le sang du cordon.

Le cycle de l'infection serait le suivant : Contamination sanguine du foetus à travers le placenta ⟶ Septicémie foetale ⟶ Elimination de Listeria par les urines dans le liquide amniotique ; ce liquide amniotique infecté est, à son tour, aspiré ou avalé, d'où la possibilité d'une septicémie bronchogène ou entérogène et, dans ce dernier cas, élimination du germe dans le méconium.

A quel moment se produit ce passage placentaire de Listeria ? A une époque variable de la grossesse et, d'après POTEL, pas avant 4 mois et demi - 5 mois, ce qui correspondrait à la période où s'atrophie, pour bientôt disparaître, la couche de Langhans qui est l'assise cellulaire profonde de la villosité adulte. Seul persiste alors le syncitium, qui forme donc, à lui seul, la barrière placentaire, ce qui facilite les échanges entre sang maternel et sang foetal.

b)- La voie ascendante transamniotique est un autre mode possible de contamination du foetus. Elle se fait à partir d'une listériose maternelle localisée au vagin et au col utérin, infection qui est le plus souvent latente. L'infection vient au-devant du foetus, remontant le vagin et le canal cervical pour atteindre l'oeuf. Cette infection du pro-

duit de conception se développe plus facilement lorsque les membranes sont rompues, mais l'intégrité des membranes n'empêche pas l'essaimage intra-ovulaire. L'inoculation du foetus lui-même se fait alors à partir du liquide amniotique par voie digestive ou surtout aérienne.

Ce mécanisme d'infection foetale est de fréquence diversement appréciée par les auteurs. Plusieurs observations récentes (Cf. Thèse de Colette FICHU, Paris, 1967) semblent démontrer, contrairement aux notions classiques, que ce mode de contamination de l'oeuf est au moins aussi fréquent que la voie hématogène transplacentaire. Notons enfin que, dans tous ces cas d'infection ascendante, on n'observe pas de lésions placentaires à l'histologie.

c)- En corollaire à cette infection ascendante, on peut, avec BRET et coll., envisager la possibilité d'une endométrite listérienne secondaire à l'infection cervico-vaginale. Ce foyer d'endométrite, qui peut rester longtemps quiescent, peut s'être développé avant ou au début de la grossesse, à la suite de l'ascension des Listeria vaginaux.

Selon BRET, la diffusion de l'infection à partir de ce foyer d'endométrite peut se concevoir ainsi :

- soit inoculation du liquide amniotique par voie directe transmembraneuse, le placenta restant intact ;

- soit à la suite d'une inoculation du placenta par extension de proche en proche ;

- soit cette atteinte de la caduque reste latente pour ne se manifester qu'au moment du travail par une atteinte amniotique sévère.

d)- Enfin, outre ces modes de contamination in utero, il existe une possibilité d'infestation du nouveau-né lors de son passage de la filière vaginale, par inhalation ou déglutition de sécrétions vagi-

nales souillées par L.m. .

3/- Pour clore ce chapitre des modes de contamination de l'homme, il nous faut dire que certains considèrent qu'il peut très bien ne pas y avoir de relation épidémiologique entre listériose animale et listériose humaine, l'homme contractant alors la listériose à partir du milieu extérieur (par exemple, à partir de souillures du sol lors de travaux des champs ou de jardinage...), sans que l'on puisse incriminer directement l'animal (THAMM).

Au terme de cette longue étude épidémiologique, on retiendra essentiellement que :

- le réservoir de "virus" de la maladie est un réservoir animal ;

- l'homme s'infecte habituellement au contact de ce réservoir de virus animal et la porte d'entrée est souvent digestive (consommation de viandes insuffisamment cuites ou de lait cru ou non correctement pasteurisé ...) ;

- le foetus s'infecte le plus souvent in utero.

ÉTUDE CLINIQUE de la LISTÉRIOSE HUMAINE

Un des caractères essentiels de la listériose humaine est le très grand polymorphisme de ses manifestations pathologiques. Dans son ouvrage princeps, SEELIGER a classé et décrit neuf aspects cliniques, avec possibilité d'association ou de transformation d'une forme à une autre.

1)- Listériose de la femme enceinte.

Nous reviendrons tout spécialement sur ce sujet, après avoir passé en revue brièvement les autres formes cliniques.

2)- Listériose du système nerveux central. (35 % des cas)

a/- L'aspect le plus habituel, chez l'adulte, est le tableau d'une méningo-encéphalite d'installation soudaine, associant :

= un syndrome méningé franc avec céphalée vive, vomissements fréquents, raideur de la nuque, signe de Kernig ;

= un syndrome d'atteinte encéphalique qui est net, avec :

. troubles de la conscience constants, allant de la confusion au coma profond ;

. signes d'excitation corticale : agita-

tion, délire ;

. des troubles moteurs à type d'excitation (convulsions, crises bravais-jacksoniennes) ou de paralysies, qui surviennent dans les territoires les plus variés : paralysies oculo-motrices, paralysie faciale, paralysie d'un membre.;

. des troubles de la coordination peuvent se voir : ataxie, nystagmus, tremblement, de même que des troubles vaso-moteurs ;

. dans les cas très graves : atteinte du tronc cérébral avec troubles respiratoires et cardio-vasculaires.

= un syndrome infectieux : la fièvre est constante à 39-40°. Les manifestations cutanées sont rares. Il existe une hyperleucocytose sanguine avec polynucléose, la mononucléose étant rarement retrouvée.

= A la ponction lombaire, le liquide céphalo-rachidien est hypertendu et trouble, parfois clair. Il existe une augmentation importante des éléments (de 300 à 7.000 ou plus encore), constitués fréquemment par un panachage de polynucléaires et de lymphocytes. Par la suite, les éléments mononucléaires prédomineraient. L'albuminorachie est élevée.

= Finalement, le seul élément de diagnostic est la découverte dans le liquide céphalo-rachidien du germe L. m. à l'examen direct et dans les milieux de culture.

= L'évolution spontanée est grave, souvent mortelle. Sous antibiothérapie correcte et précoce, la guérison est la règle, totale et sans séquelles.

b/- A côté de la méningo-encéphalite habituelle, il a été décrit :

= des formes méningées pures ;

= des formes encéphaliques, dont l'existence est parfaitement établie à la suite des observations de ECK en 1956, qui décrit 6 cas de manifestations nerveuses dues à L. m. et évoluant avec un liquide céphalo-rachidien clair sans lésions méningées décelables. Cette forme grave est en général peu différente des autres encéphalites : début brutal, fièvre, céphalée et signes d'atteinte cérébrale (troubles du langage, strabisme, paralysie faciale, diplopie, hémiparésie, coma, ...). L'évolution est souvent mortelle.

3)- La forme septicémique.

Elle n'est pas très rare. Elle est caractérisée par un tableau de grande pyrexie d'allure typhoïdique, avec bien souvent manifestations et localisations organiques variables (foie, rate, poumons, endocarde, ...). L'hémoculture, en retrouvant L.m., procure le diagnostic.

4)- Forme angineuse avec mononucléose.

Peu fréquente, mais qui a longtemps retenu l'attention des cliniciens par sa troublante ressemblance avec la mononucléose infectieuse. En effet, le tableau clinique est fait d'un début brutal avec frissons, fièvre, myalgies, adénopathie surtout cervicale, conjonctivite, hépatomégalie, splénomégalie, pharyngite, angine purulente ou pseudo-membraneuse. Dans le sang : hyperleucocytose avec mononucléose. Mais la réaction de Paul et Bunnell est habituellement négative et L. m. peut être mis en évidence dans le prélèvement de gorge, dans le sang, dans l'adénopathie, par ponction ganglionnaire. Le pronostic est en général favorable, mais la convalescence est longue.

Actuellement, depuis que l'on a montré que la mononucléose infectieuse est une maladie à virus transmissible au singe et à l'homme, la majorité des auteurs sont en faveur de l'absence de corrélation

entre listériose et mononucléose infectieuse. Lorsque l'on isole L. m. au cours d'une mononucléose infectieuse chez l'homme, il s'agirait d'une coïncidence ou d'un "germe de sortie". Par contre, la listériose, tout comme la toxoplasmose, est une étiologie fréquente des "mononucléoses infectieuses" à Paul et Bunnell négatif.

5)- Listériose du nouveau-né.

A cet âge, et il s'agit souvent d'un prématuré, deux formes cliniques dominent :

A - La forme septicémique généralisée.

Il s'agit d'enfants contaminés in utero (d'où grande fréquence de la prématurité). C'est la "granulomatosis infantiseptica" de POTEL et des auteurs allemands ou forme nodulaire disséminée des auteurs français. La maladie se révèle d'emblée ou dans les 48 premières heures de la vie. Elle est faite de fièvre, altération rapide de l'état général, troubles digestifs importants (diarrhée, vomissements). Parfois, existe une éruption de type pétéchial ou vésiculeux. Et rapidement, apparaissent signes respiratoires graves, cyanose, polypnée. hépato- et splénomégalie. Des signes méningés peuvent se greffer sur cet état toxique. Il faut faire ponction lombaire, hémoculture, prélèvement de méconium.

La mort est habituelle dans des délais très courts, et c'est souvent l'examen systématique du placenta et des viscères du nouveau-né mort qui donne l'explication de cette mort rapide (nodules caractéristiques disséminés sur les viscères, notamment foie, rate, cerveau, ...).

B - La forme méningée.

C'est une méningite néo-natale, apparaissant dans les cas typiques après un intervalle libre entre la naissance et le deuxième ou le huitième jour. Elle résulterait, en effet, d'une contamination de

l'enfant lors du passage de la filière génitale (enfant le plus souvent à terme). Le début peu caractéristique peut être trompeur : polypnée, accès de cyanose, anorexie, vomissements, refus alimentaire, somnolence, convulsion. A l'examen, tension de la fontanelle, hypertonie ou nuque molle, hyperréflectivité. La ponction lombaire ramène un liquide louche ou purulent avec hypercytose. A condition d'un traitement précoce, on peut espérer une évolution favorable dans un pourcentage de cas assez important.

C - En dépit de la gravité habituelle de son tableau clinique, la listériose du nouveau-né peut affecter une forme localisée, atténuée, voire inapparente. On a signalé des formes conjonctivales, ganglionnaires, pulmonaires. On connaît aussi des cas de prématurés qui, sans aucun signe clinique, ont été trouvés porteurs de Listeria au niveau du pharynx ou dans le méconium.

Pour bien fixer les idées, il nous a paru intéressant de rapporter ce qu'a écrit P. MONNET. Cet auteur distingue :

- des formes néo-natales précoces, c'est-à-dire survenant dans les 3 ou 4 premiers jours de la vie, et qui correspondraient à une contamination intra-utérine (transplacentaire ou par un liquide amniotique infecté) : 64 cas sur 129 observations ;

- des formes néo-natales tardives, se manifestant à partir du septième jour et qui correspondraient à une contamination durant l'accouchement ou après la naissance (54 cas sur 129), l'intervalle libre de 7 à 8 jours représentant la période d'incubation ;

- quant aux formes survenant les 5me et 6me jours, elles sont rares (8 sur 129) et difficiles à rattacher à l'un ou l'autre groupe.

Sur les 67 cas de listériose néo-natale pré-

coce, il s'est agi :

. 33 fois, d'une forme septicémique,
. 17 fois, d'une forme méningitique,
. 3 fois, d'une forme pulmonaire,
. 2 fois, d'une forme asymptomatique,
. 12 fois, d'une forme impossible à catégoriser avec certitude.

Sur les 54 cas de listériose néo-natale tardive, il s'est agi :

. 2 fois, d'une forme septicémique,
. 41 fois, d'une forme méningitique,
. 1 fois, d'une forme pulmonaire,
. 10 fois, d'une forme impossible à catégoriser avec certitude.

Sur les 67 cas de listériose précoce :

. la mort est survenue dans 52 cas,
. la guérison, dans 14 cas,
. 1 cas où l'évolution n'est pas précisée.

Sur les 54 cas de listériose tardive :

. la guérison survient dans 35 cas,
. la mort, dans 18 cas,
. 1 cas où l'évolution n'est pas précisée.

Enfin, il est à noter que, sur les 129 observations, lorsque la notion de sexe a été précisée, on trouve 52 garçons et 44 filles.

6)- Forme oculo-glandulaire.

Il s'agit d'une conjonctivite folliculaire avec kératite qui peut être isolée ou associée à une tuméfaction des glandes salivaires (surtout parotides et sous-maxillaires). Elle s'accompagne habituellement d'une mononucléose sanguine. En cas de conjonctivite isolée, il s'agit en général d'une infection après contact direct : accidents de laboratoire, blessure de la cornée. Le germe est retrouvé dans le pus conjonctival. La guérison est la règle après traitement.

7)- Forme cervico-glandulaire.

Elle est caractérisée par une atteinte purulente localisée des ganglions cervicaux et sous-maxillaires, avec possibilité de fistulisation à la peau. Le germe est retrouvé dans le pus recueilli par ponction ou qui s'écoule par la fistule. Cette forme, rare, se rencontre surtout chez les personnes âgées et pose des problèmes de diagnostic étiologique avec la tuberculose.

8)- Forme cutanée.

Le premier cas fut observé par NOVAK en Tchécoslovaquie (1956). Il s'agit en général d'un exanthème accompagné d'éléments papulo-pustuleux, vésiculeux, de 2 à 3 mm de diamètre ; on retrouve L. m. dans le contenu des vésicules. L'évolution est bénigne sous l'effet d'un traitement local et général par les antibiotiques. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une infection par contact direct (vétérinaires, laborantines, ...). ENJALBERT (1966) signale un cas de listériose cutanée à la suite d'une piqûre de moustique.

Ces formes cutanées sont à distinguer des manifestations cutanées observées dans les formes septicémiques de la maladie.

9)- Autres formes cliniques.

On groupe dans ce chapitre :

- Les formes localisées et isolées :

. urétrites avec possibilité de transmission vénérienne,
. pyélite, pyélonéphrite,
. sinusites, rhinites, otites,
. pleuro-pneumonie,
. endocardite,
. hépatite.

- Les formes latentes, découvertes lors d'examen bactériologique ou sérologique systématique.

- Les formes chroniques :

. psychoses de l'enfant,
. hypertonie musculaire.

- Les formes dites de sortie, au cours de différentes affections de longue durée comme le cancer, la tuberculose, le diabète.

Au total, dans tout cet ensemble clinique, il faut retenir les deux principales manifestations de la maladie :

- La forme septicémique, plus fréquente chez le nouveau-né, le plus souvent mortelle, avec localisations viscérales multiples ;

- La forme méningo-encéphalique, plus fréquente chez l'adulte, avec des chances sérieuses de guérison dans les cas de diagnostic et de traitement précoces.

NOS OBSERVATIONS CLINIQUES

En guise d'introduction à l'étude clinique des listérioses gravidiques, nous voudrions rapporter deux observations de septicémies à Listeria monocytogenes avec naissance d'enfants sains et vivants. Ces deux observations ont été relevées à la Maternité de l'Hôtel-Dieu de Paris (Service du Professeur Agrégé MUSSET), et elles constituent, à notre connaissance, les premiers cas publiés en France.

OBSERVATION I

Mme Christiane L..., 27 ans, manutentionnaire, est régulièrement suivie dans le service pour sa grossesse. Il s'agit d'une deuxième pare, ayant dans ses antécédents un avortement spontané à deux mois et demi, en 1965, qui a été cureté dans le service de chirurgie de l'Hôtel-Dieu ; aucune étiologie évidente n'avait alors été trouvée.

Sa deuxième grossesse (dernières règles le 9/12/1966), évolue tout à fait normalement jusqu'au 1/8/1967, date où elle vient consulter à la Maternité pour pyrexie à 39° depuis vingt-quatre heures, accompagnée de frissons, céphalées frontales, point douloureux thoracique droit survenant par paroxysmes, toux sèche, courbatures lombaires gauches. Il n'y a ni arthralgies ni troubles urinaires ni du transit. La T.A. est de 10 $\frac{1}{2}$/5, le pouls à 100. L'examen obstétrical est strictement normal : terme de 34 semaines, utérus bien développé, pas de contractions utérines, hauteur utérine à 27 cm, mouvements actifs

bien ressentis ; la tête foetale est en bas, le dos à gauche et les bruits du coeur foetal sont parfaitement perçus. Au toucher vaginal, le col est postérieur, court, fermé.

En présence de ce tableau infectieux, la femme est hospitalisée en médecine, dans le service du Professeur BARIETY. Aucun foyer infectieux de départ n'est retrouvé : pas de foyer pulmonaire, pas de signes méningés, pas de lésions cutanéo-muqueuses, auscultation cardiaque normale, ...

Le 2/8, la température est à 40°, avec toux et douleur thoracique très vive. Une hémoculture est faite. Du 3/8 au 9/8, la température prise toutes les trois heures montre des variations allant de 37° à des accès de 38°5-39° avec frissons.

Examens de laboratoire

- Hémogramme : Globules rouges à 3.610.000
  Globules blancs à 7.200 avec 74 % de neutrophiles.
- Vitesse de sédimentation : 65 - 98 - 127
- Goutte épaisse négative
- Culot urinaire : nombreuses cellules épithéliales
  nombreuses hématies
  rares leucocytes
- 7 hémocultures seront faites et la première ne poussera qu'au bout de 5 jours (le 8/8) : bacilles Gram (+), poussant en aérobie et en anaérobie, avec hémolyse. Un repiquage pour identification donne les résultats consignés sur le tableau ci-après (fait au Laboratoire du Professeur FASQUELLE) :

Identification : LISTERIA

Bacilles Gram (+), de petite taille, mobiles

Aéro-anaérobie	Catalase +	Indole (-)	Gélatine (-)
Gélose ordinaire +	Oxydase (-)	Nitrates (-)	Lait tourne-solé : ± acidifié
Bouillon ordinaire +	Hémolyse + de type β	H_2S (-)	
Bouillon VF +++		Uréase (-)	Simmons (-)
Culture à + 4°	Glucose +	Mannitol (-)	RM +
à + 42°	Maltose +	Dulcitol (-)	VP ±
	Lévulose +	Inositol (-)	
	Esculine +		

Etude bactéricide : pourcentage des survivants

Streptomycine : 10 µg/cm3) pas d'inhibition
25 µg/cm3)

Céphalothine : 10 µg/cm3 : 10 %
Céphalothine 10- Strepto. 10 : 0,1 %
Céphalothine 10- Strepto. 25 : 0 %

Tétracycline : 5 µg/cm3 : 100 %
Tétracycline 5- Strepto. 10 : 10 %
Tétracycline 5- Strepto. 25 : 10 %

Pénicilline 10 : : 0,01 %
Pénicilline 10- Strepto. 10 : 0 %
Pénicilline 10- Strepto. 25 : 0 %

Le 12/8/1967

Le 10/8, est institué un traitement associant : Keflin 8 g/jour en perfusion et Streptomycine 1 g/jour en intra-musculaire ; mais la malade supporte mal le Keflin qui est remplacé, le 12/8, par 20 millions d'unités de Pénicilline/jour en perfusion pendant 15 jours. Les résultats de ce traitement sont

très rapidement spectaculaires, tant sur la température qui ne présente plus de clochers et reste à 37°, que sur l'état général qui s'améliore de jour en jour (disparition de la douleur thoracique droite, de la toux, des céphalées, ...).

La malade quitte le service le 31/8, en excellent état général. Aucun point de départ ni foyer secondaire apparent n'a pu être mis en évidence. Durant tout ce mois d'Août, la grossesse a évolué de manière très satisfaisante et à aucun moment ne sont apparus des signes de souffrance foetale in utero ni des manifestations faisant craindre un accouchement prématuré.

Le 5/9/1967, à 39 semaines de grossesse, Madame L... est admise à la Maternité pour rupture spontanée de la poche des eaux (liquide clair) et contractions utérines irrégulières. La température est à 37°5 et la femme est mise à un traitement associant 6 millions de pénicilline et 1 g de streptomycine/ jour en intra-musculaire.

Accouchement normal le 6/9/1967, d'un enfant de sexe féminin pesant 2.700 g., avec un indice d'Apgar à 10 à la première minute. Le nouveau-né est apparemment en bon état et il est dirigé dans l'heure qui suit à Port-Royal dans le service de Pédiatrie du Pr. MINKOWSKI, pour une mise en surveillance à titre systématique.

Les suites de couches maternelles sont normales, apyrétiques, et la femme quitte la Maternité le 11/9/1967, en bon état général. Différents prélèvements pour examens bactériologiques avaient été effectués : au niveau du col utérin et du vagin, de la gorge, du sang du cordon, du cordon lui-même, des membranes, du placenta. Dans aucun d'eux, Listeria monocytogenes n'a été trouvé.

Examen anatomo-pathologique du placenta (Dr. CARTIER) : "Villosités placentaires inégales, dans l'ensemble petites. Il n'y a pas d'altération vas-

culaire. Il n'y a aucun infiltrat leucocytaire. Absence d'inflammation banale ou spécifique".

Quant à l'enfant, elle a été hospitalisée du 6/9 au 18/9 à Port-Royal. Durant cette période, elle a été en parfaite santé et n'a présenté aucun signe clinique pouvant évoquer une listériose en évolutivité. De multiples prélèvements ont été pratiqués (méconium, oeil, gorge, liquide gastrique, urine, liquide céphalo-rachidien, ...) ; ils ont tous été négatifs. Par prudence, un traitement antibiotique a été prescrit du 7/9 au 11/9, associant 1 million de pénicilline/jour et 0,10 g/jour de streptomycine.

OBSERVATION N° 2

Madame K... Soledad, 33 ans, aide-cuisinière, est régulièrement suivie à la Maternité de l'Hôtel-Dieu pour sa deuxième grossesse. Il s'agit, en effet, d'une deuxième pare dont les dernières règles sont du 11/1/1967. La première grossesse s'était déroulée normalement, de même que l'accouchement en 1960 d'un garçon pesant 3.140 grammes. Dans ses antécédents, on note une tuberculose ulcéro-nodulaire sous-claviculaire droite en 1960, traitée et actuellement guérie.

La grossesse actuelle évolue normalement jusqu'au 5/9/1967, jour où elle vient nous consulter pour pyrexie à 39-40°, apparue depuis 4-5 jours ; cette fièvre s'accompagne de frissons, de céphalées, de douleurs lombo-abdominales, de pollakiurie sans brûlures mictionnelles. Madame K... est alors hospitalisée à la Maternité, avec le diagnostic probable de pyélonéphrite.

A l'examen, l'état général est médiocre : c'est le tableau d'un état septicémique. Sur le plan obstétrical, le terme est près de 35 semaines, la hauteur utérine à 29, les mouvements actifs du foetus bien perçus, les bruits du coeur foetal sont bons ; il n'y a pas de contractions utérines. Au toucher vaginal,

col postérieur, long, souple, perméable à un doigt ; la tête foetale est en bas, mobile ; le bassin est normal.

Hémogramme, culot urinaire et hémoculture sont faits en urgence. Après un pic à 40° le 6/9, la température chute et restera dès lors toujours autour de 36°8-37°2. Un traitement antibiotique est institué le 6/9, comprenant 3 millions de pénicilline/jour, 3 millions de colimycine/jour et 6 comprimés de Rufol.

Résultats des examens de laboratoire :

- Hémogramme : Globules rouges : 3.500.000
  Globules blancs : 5.200, dont :
  (83 % de neutrophiles
  (1 % de monocytes
  (16 % de lymphocytes.

- Culot urinaire : très rares polynucléaires non altérés. Quelques germes bacille Gram (-).
  Culture : E. coli.

Devant l'apyrexie persistante, le traitement antibiotique est arrêté le 11/9, mais la femme a souvent des sueurs abondantes, se plaint toujours de céphalée et de lombalgies sans dysurie. Le 8/9, apparaît un oedème vulvaire rouge, sensible. Il existe des pertes blanc-jaunâtres abondantes, prurigineuses. On pratique un prélèvement cervico-vaginal, urétral et de gorge ; il est trouvé du Candida pathogène dans le vagin.

Le 13/9, nous parvient le résultat de l'hémoculture qui a isolé le germe L. m. sensible à pénicilline et streptomycine. On administre aussitôt ces deux antibiotiques à la dose de 8 millions/jour et 1 g/jour en intra-musculaire. Devant la ténacité des céphalées, une ponction lombaire est effectuée le 14/9 : liquide clair contenant 0 élément, pas de germe isolé. Le laboratoire du Pr. FASQUELLE fait une étude bactériologique du germe isolé, dont voici les résultats :

Petits bacilles Gram (+) mobiles

Catalase (+)	Indole (-)	Glucose (+)	Sans gaz
Oxydase (-)	H_2S (-)	Maltose (+) lent	
Hémolyse très faible α'	Uréase (-)	Lévulose (+)	
Culture sur gélose ordinaire (+) bouillon ordinaire (+) bouillon VF (+)	Gélatine (-)	Esculine (+)	
	Lait tournesolé réduit et acidifié	Mannitol (-)	
Culture à + 4° VF (+) à + 42° VF (+)		Dulcitol (-)	
		Inositol (-)	
Aéro-anaérobie		Simmons (-)	

Pouvoir pathogène expérimental : 0,1 cm3 d'une culture de 24 heures en bouillon ordinaire en intra-péritonéal sur souris. Mort en 24 heures.

A l'autopsie : léger verdissement de la paroi abdominale. Nombreux germes sur frottis de foie et de rate.

Germe sensible à : céphalothine, céphaloridine, streptomycine, tétracycline, chloramphénicol, pristinamycine, staphylomycine, rifamycine, spiramycine,

intermédiaire à pénicilline G,

résistant à méthicilline.

Le 20/9, la pénicilline est remplacée par 1,50 g de rovamycine qui est poursuivie en même temps que la streptomycine, jusqu'au 30/9/1967 où la femme quitte le service en parfait état général, la grossesse ayant, pour sa part, évolué normalement.

Sur le plan épidémiologique, il faut retenir :

1- le métier d'aide cuisinière ;

2- le fait que Madame K... prend, tous les matins ou presque, un ou deux oeufs crus ;

3- le fait que Madame K... ait passé deux mois à la campagne en Espagne, de Janvier à Mars 1967.

Le 5/10, Madame K... est réhospitalisée pour contractions utérines irrégulières avec un col court en voie d'effacement. Dès son admission, on a prescrit systématiquement streptomycine et rovamycine. Madame K... accouchera le 10/10, au terme de 40 semaines, d'une fille pesant 3.340 g, indice d'Apgar 9 à la première minute. Le liquide amniotique est clair ; le placenta apparaît macroscopiquement normal et il ne présentera pas de lésions spécifiques à l'examen anatomo-pathologique. On prélève, pour examen bactériologique, du liquide amniotique, du sang du cordon et un fragment placentaire ; sur aucun des prélèvements, on ne trouvera Listeria. Les suites de couches de Madame K... sont normales, apyrétiques.

En ce qui concerne le nouveau-né, il est dirigé à l'Hôpital Trousseau, car il a fait, dans la matinée du 10/10, un court épisode convulsif. La ponction lombaire faite aussitôt à la Maternité a trouvé 11 éléments/mm3. Durant la période de sa mise en observation à Trousseau, l'enfant reste apyrétique et dans un état cliniquement satisfaisant. Quant aux examens complémentaires, il fut seulement relevé une cytorrachie modérée (: 50 éléments) et surtout la présence d'un germe Gram + dans le liquide céphalo-rachidien qui s'est avéré être un streptocoque. L'enfant a été aussitôt mis à un traitement antibiotique pendant une quinzaine de jours, jusqu'à la normalisation de son liquide céphalo-rachidien. Il a quitté l'hôpital dans un excellent état général.

En outre, voici les résultats des examens bactériologiques pratiqués sur des prélèvements effectués lors de l'accouchement :

Recherche de Listeria dans :
- Liquide amniotique
- Placenta.

PLACENTA : Prélèvements effectués en trois endroits différents et ensemencés chacun en bouillon VF et sur gélose au sang.

Absence de culture vérifiée après :
24 heures,
48 heures,
1 semaine.

LIQUIDE AMNIOTIQUE :

au direct : . diplocoque Gram (+)
. cocci Gram + en courtes chaînettes
. bacilles Gram -

isolement : . proteus envahissant
. cocci Gram (+) en diplocoques et courtes chaînettes
. catalase (-) type streptocoque.

CONCLUSION : N'ayant pas isolé de germes évoquant une Listeria, l'examen bacteriologique n'est pas poursuivi.

Pr. R. FASQUELLE

Dans les mois qui suivirent, on fit à Mme L... et à Mme K... une recherche de Listeria dans les sécrétions cervico-vaginales et un examen sérologique ; ils furent tous négatifs.

LA LISTERIOSE de la FEMME ENCEINTE

ETUDE CLINIQUE

La listériose de la femme enceinte est importante à connaître en raison du caractère le plus souvent non évident de la maladie maternelle et de son retentissement le plus souvent grave sur le produit de conception. Nous avons déjà mentionné la notion de terrain gravidique, la grossesse apparaissant comme un facteur d'exacerbation de l'infection listérienne. Il faut également souligner qu'il est probable que cette fréquence apparente peut relever simplement du fait que la mise en évidence de la listériose chez le foetus ou le nouveau-né fait retrouver l'atteinte listérienne chez la mère, alors que cette affection reste inapparente chez d'autres individus.

La listériose de la femme enceinte peut, soit résulter d'une contamination pendant la grossesse en cours, soit exister avant la grossesse sous forme d'une infection localisée quiescente intéressant le plus souvent le tractus génital (foyers endométriaux quiescents, listériose cervico-vaginale latente).

Sur le plan des manifestations cliniques, la listériose de la femme enceinte s'est créé une réputation, celle de la plus parfaite bénignité, c'est-à-dire que, contrairement à ce que l'on rencontre chez le nouveau-né, l'enfant, ou en dehors de la grossesse chez l'adulte, ce ne sont pas les formes méningitiques et septicémiques qui prédominent, loin

de là, mais des formes bâtardes, localisées, d'apparence légères ou pseudo-grippales, ou même des formes totalement asymptomatiques. En ne considérant ici que le pronostic maternel, nous étudierons successivement :

- les formes graves, rares, mais qui correspondent à l'expression clinique habituelle de la maladie humaine (méningite, septicémie) ;

- les formes bénignes et inapparentes, très fréquentes et d'un grand intérêt obstétrical.

I- LES FORMES GRAVES.

La méningite listérienne de la femme enceinte

Le tableau réalisé est soit une méningite isolée, soit une méningo-encéphalite. En fait, les observations publiées sont très rares, la première étant celle de SEELIGER et LEINEWEBER, publiée en 1952 et que nous allons rapporter. Cette observation constitue d'ailleurs le premier cas de diagnostic bactériologique de listériose pendant la grossesse.

Il s'agit d'une primipare de 26 ans, au septième mois de grossesse, qui présente brutalement une fièvre à 38°, des frissons, des céphalées, des douleurs dans les membres et une gêne à la déglutition. Les jours suivants, ces troubles s'accentuent, la température atteint 39°5, en même temps qu'apparaissent nausées, vomissements et raideur de la nuque. Elle est hospitalisée au quatrième jour, et à l'examen on trouve une gorge un peu rouge avec tuméfaction des ganglions sous-maxillaires, de la désorientation, une raideur de la nuque manifeste, un signe de Kernig, une hyperesthésie et une température à 40°3. A l'examen obstétrical, aucune anomalie : le fond utérin est à deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic ; les bruits du coeur foetal sont bien perçus, à 140/minute, réguliers.

La ponction sous-occipitale ramène un liquide trouble, renfermant 2.496 cellules/mm3, 0,72 g d'albumine, 0,77 g de glucose et des Listeria du type I.

Le traitement, associant sulfamides et pénicilline, amène l'apyrexie en quatre jours et la disparition de tous les signes cliniques en cinq jours, tandis que le liquide céphalo-rachidien se normalise plus lentement. Le traitement est stoppé le vingt-quatrième jour, après administration de 27.400.000 unités de pénicilline et 112 grammes de sulfamides.

Le quarante-neuvième jour de l'hospitalisation, l'accouchement se déclenche, avec un peu moins d'un mois d'avance sur le terme, et donne naissance par forceps, nécessité par une diminution de la fréquence cardiaque foetale, à un enfant de 2.550 grammes, tout à fait normal et en particulier indemne de toute infection listérienne. Les suites de couches sont normales, sans fièvre. La femme quitte l'hôpital le soixante-cinquième jour.

On peut donc penser que le traitement médical de la mère a permis la naissance d'un enfant sain, en évitant son atteinte in utero ou en le guérissant s'il avait déjà été atteint par Listeria monocytogenes.

La septicémie à Listeria de la femme enceinte.

Là aussi, les publications sont peu nombreuses et, outre nos deux cas, nous avons retrouvé 2 cas de HOOD, 2 cas de BRET et coll. et 1 cas rapporté dans la thèse de LEMELLAND (1967).

= Les 2 cas de HOOD :

Il semble bien que ce soient les deux premiers cas de septicémie à Listeria reconnus chez la femme enceinte.

- Premier cas : Hospitalisation, le 27/1/1958,

d'une femme au huitième mois de grossesse, pour fièvre élevée et malaise général. L'hémoculture trouve L. m.. Un traitement est prescrit pendant quinze jours, associant pénicilline, streptomycine, oxytétracycline et sulfamides.

Le 25/2/1958, accouchement à terme d'un enfant pesant 3.118 grammes, parfaitement sain, et aucun des multiples prélèvements effectués aussi bien chez la mère que chez le nouveau-né n'a retrouvé la présence de Listeria monocytogenes.

- Deuxième cas : Admission, le 22/2/1959, d'une femme au sixième mois de grossesse, pour fièvre élevée et malaise général. L. m. est trouvé à l'hémoculture. Elle est traitée à l'hôpital pendant quatre jours, puis à domicile pendant sept jours, par l'oxytétracycline, soit au total onze jours de traitement.

Le 15/3/1959, accouchement prématuré d'un enfant pesant 2.103 g. Un prélèvement cervical maternel retrouve Listeria et au huitième-neuvième jour l'enfant fait une méningite à L. m. (Le germe est isolé du sang et du liquide céphalo-rachidien du nourrisson). Une antibiothérapie massive est instituée pendant trois semaines et l'enfant guérit.

On peut penser, dans ce cas, que l'enfant a été contaminé au cours de l'accouchement par les L.m. encore présents dans le col et le vagin de la mère insuffisamment traitée (11 jours seulement).

- Enfin, HOOD cite, dans son article, un troisième cas d'une femme près du terme et qui est hospitalisée pour fièvre à 39°4. L'hémoculture trouve L. m.. La femme est aussitôt traitée et accouche, dans les jours suivants, d'un enfant tout à fait normal.

= Les 2 cas de BRET et coll. :

- Premier cas : Il s'agit d'une femme enceinte de près de six mois, qui présente le 1/7/1959 une fièvre à 39°, des frissons et des céphalées, avec persistance de ces signes les jours suivants. Il n'existe aucun signe méningé. Le culot : pas de pus,

mais quelques staphylocoques Chapman (+). Leucocytose sanguine à 13.200. Prescription de tifomycine qui reste sans effet sur le syndrome infectieux. La mort foetale survient au bout de six jours, et le septième jour débute le travail. La température est alors à 39°4, la leucocytose à 17.800. Une hémoculture est alors faite, et la femme est mise à la pénicilline, la streptomycine et l'érythromycine.

Le liquide amniotique est clair ; le foetus est mort, non macéré, pesant 1.340 g. Le placenta est d'aspect macroscopiquement normal. Dans les heures qui suivent l'expulsion foetale, on assiste à une défervescence thermique spectaculaire à 36°2. Vingt-quatre heures après l'accouchement, la leucocytose est à 6.900. Quant à l'hémoculture faite le 6/7, elle est négative les premiers jours et ne devient positive que le 24/7 pour L. m. du type I. La femme était crémière et absorbait fréquemment yaourts et fromages blancs.

- Deuxième cas : Femme de 39 ans, troisième pare, enceinte de sept mois (Les deux premières grossesses ont été normales). Elle est hospitalisée le 27/6/1963 pour début de travail et température à 38°1. L'accouchement a lieu dans la nuit, d'un enfant de sexe masculin, pesant 2.270 g., vivant, mais état médiocre (hypotonie, pas de cri franc). L'hémoculture de la mère est positive à L. m. du type IV, de même que l'examen bactériologique du liquide amniotique et de fragments placentaires. Tous les prélèvements faits chez l'enfant sont également positifs. La souche de la mère et celle de l'enfant sont du même type. Deux heures après l'accouchement, la température de la mère est à 37° ; elle est mise à un traitement par la terramycine.

Quant au nouveau-né, le 28/6 il est agité, avec nuque souple, et la ponction lombaire ramène un liquide xanthochromique avec éléments incomptables comportant 95 % de polynucléaires. Pas de germe à l'examen direct, mais culture positive à L. m. type IV. Malgré le traitement (streptomycine, tifomycine et adiazine), l'enfant décède le même jour après une

crise convulsive. L'examen anatomo-pathologique des viscères de l'enfant a montré des lésions caractéristiques d'une atteinte septicémique à Listeria (nodules et micro-abcès).

La mère est sortie guérie le 11/7/1963, les examens sérologiques et bactériologiques au niveau du vagin étant négatifs.

= Enfin, le cinquième cas de septicémie à Listeria chez une femme enceinte est celui rapporté dans la thèse de LEMELAND (1967).

Il s'agit d'une femme de 23 ans, troisième pare, qui présente, au quatrième mois de sa grossesse, le 16/6/1964, un syndrome infectieux avec température à 41°. L'hémoculture est positive le jour même. Avortement (mais pas d'autopsie du foetus) et la température cède aussitôt après l'avortement. Les lochies sont négatives au début, mais positives après avoir été laissées un mois à + 4° : L. m. type IV. La femme reçoit un traitement antibiotique et sort guérie.

Au total, méningite ou septicémie maternelle à Listeria monocytogenes se rencontrent rarement en période gravidique, mais elles ont le grand mérite de retenir l'attention du clinicien qui demande alors des examens complémentaires et qui entreprend rapidement un traitement antibiotique, seul capable de diminuer ou supprimer le risque foetal.

II- LES FORMES BENIGNES.

(Bénignes en ne considérant que le pronostic maternel, car en ce qui concerne le foetus elles sont aussi, sinon plus meurtrières, du fait même de leur symptomatologie maternelle mineure ou inapparente).

Dans la grande majorité des cas, l'atteinte

maternelle ne prend pas l'aspect d'une forme bruyante. Il est, en effet, de règle que, chez la femme enceinte, l'infection listérienne soit :

- ou totalement asymptomatique, le diagnostic n'étant porté qu'a posteriori, à la suite des investigations faites après un avortement spontané, un accouchement prématuré ou une infection néo-natale du nouveau-né ;

- ou alors elle revêt des aspects fugaces, peu évocateurs de listériose :

. accès fébrile d'allure grippale, et lorsqu'il s'agit d'un avortement on conclut trop rapidement à une fausse-couche provoquée ;

. infection urinaire avec urines troubles et cystite. Parfois, véritable tableau de pyélonéphrite;

. infection génitale avec leucorrhée, vulvo-vaginite ;

. ictère ou subictère fébrile avec augmentation de l'urémie (BRET et coll.).

Toutes ces manifestations pathologiques ont un point commun : la sédation spontanée du syndrome infectieux dans les heures qui suivent l'expulsion de l'oeuf, donnant ainsi l'impression d'une guérison apparente (BRET), comme si le syndrome infectieux maternel résultait de l'infection foetale et qu'il régresserait rapidement dès la délivrance réalisée (Cf. Pathogénie).

De toute manière, qu'il s'agisse de formes maternelles graves, bénignes ou inapparentes, le retentissement, lorsqu'il se manifeste, sur le produit de conception, consiste :

- soit en un avortement avec expulsion d'un foetus habituellement mort non macéré ;

- soit un accouchement prématuré avec atteinte variable du foetus. C'est l'infection listérienne

du produit de conception qui déclenche l'avortement ou l'accouchement prématuré; ainsi, même lorsque le foetus naît vivant, il est habituellement gravement atteint et ses chances de guérison sont minimes.

- soit un accouchement à terme, avec atteinte variable de l'enfant : mort-né ou vivant et, dans ce cas :

. soit il apparaît d'emblée gravement atteint et il meurt généralement dans les heures qui suivent, malgré le traitement ;

. soit il apparaît dans un état satisfaisant, mais il peut présenter précocement ou tardivement (vers le 8me-10me jour) une infection listérienne, surtout à type de méningite (Cf. formes du nouveau-né).

o o

LISTERIOSE & INTERRUPTIONS SPONTANEES A REPETITION DE GROSSESSE

Sur le plan expérimental, les travaux de GRAY et surtout ceux des auteurs russes (BRODSKY et EGOROV, 1964) ont montré que, vingt minutes après une prise orale de Listeria monocytogenes, il y avait une diffusion du germe à tous les organes, y compris l'utérus gravide ou non chez la lapine. Par ailleurs, l'utérus reste infectant longtemps et donc à plusieurs grossesses successives. L'état infectant est plus grand si l'infection originelle est proche de la grossesse.

Dans l'espèce humaine, il doit en être de même, c'est-à-dire qu'il faut concevoir, après une première infection par L. m. apparente ou passée inaperçue, l'existence d'un germe tapi dans l'organisme, et plus particulièrement au niveau de l'appareil génital où il persiste fort longtemps à l'état presque de saprophyte ; et ce serait à partir de ces repaires (col,

vagin, foyers d'endométrite quiescents...) que L. m. peut être la cause d'avortements à répétition : la chronicité de l'infection pouvant entraîner une contamination répétée des foetus successivement portés.

Le problème paraît ainsi, à première vue, simple, puisqu'il ne s'agit, en fin de compte, que de faire la preuve de ce portage génital chronique par des examens bactériologiques effectués sur les prélèvements cervico-vaginaux, ou à défaut par des réactions sérologiques positives à des taux significatifs.

En réalité, cela s'est avéré beaucoup plus difficile, comme l'ont montré les résultats non concordants de plusieurs auteurs qui ont étudié ce problème des "avortements à répétition et listériose".

A/- Certains trouvent que la listériose est responsable d'un certain nombre d'avortements à répétition :

- A Prague, MENCIKOVA et SUCHANOVA, sur 250 cas d'avortements à répétition, ont pu incriminer une étiologie listérienne dans 10 % d'entre eux. Il faut néanmoins mentionner qu'ils ont dû se contenter d'un diagnostic sérologique, car tous les essais de confirmation bactériologique ont toujours échoué.

- RAPPAPORT, RABINOWITZ et coll., en Israël, ont montré l'existence de L. m. chez des femmes avortant à répétition. Etudiant 34 femmes ayant une histoire d'avortements à répétition, ils relèvent, chez 25 d'entre elles, la présence de L. m. sur le prélèvement vaginal (fait systématiquement).

De ces 25 femmes, 3 étaient enceintes ; elles ne furent pas traitées et avortèrent peu après. 8 autres étaient enceintes, furent traitées et toutes accouchèrent à terme d'un enfant normal. Dans 14 cas, L. m. fut isolé en dehors de la grossesse et une de ces porteuses saines, non traitée, fut ultérieurement enceinte et avorta. (On retrouva L. m. dans le liqui-

de amniotique).

- En 1962, LANGENBACH et OETTLÉ ont rapporté 2 observations de femmes présentant des avortements à répétition ou des accouchements de mort-nés dont les réactions sérologiques étaient positives et chez qui un traitement ultérieur (tétracycline et sulfamides) a permis la naissance d'enfants vivants.

- Une observation de ROST concerne une femme ayant fait, à sept reprises, un avortement spontané; les réactions sérologiques étaient positives (faites après le septième avortement) ; un traitement antibiotique fut entrepris qui permit par la suite de mener à son terme une huitième grossesse.

- En 1966, NOLOT et MOREL publièrent une observation qui est également très intéressante. Ils rapportent, en effet, le cas d'une femme ayant eu deux interruptions spontanées de grossesse, toutes deux au cours du sixième mois. Au début de la troisième grossesse, L. m. est découvert sur un prélèvement vaginal systématique. La femme est aussitôt traitée par tifomycine per os et soframycine localement. Cette grossesse évoluera sans incident et la femme accouchera normalement d'un garçon de 3.180 g en parfait état. Un nouveau prélèvement vaginal effectué après l'accouchement ne trouve plus de Listeria. Nouvelle grossesse par la suite, qui évoluera normalement sans traitement, la femme donnant naissance à un autre garçon pesant 4.000 g.

B/- D'autres travaux, par contre, écartent la listériose comme cause possible d'avortements à répétition.

- Ainsi, RUFFOLO et coll., étudiant systématiquement des femmes présentant des avortements à répétition ou des produits maternels et foetaux d'accouchements prématurés ou de mort-nés, ne trouvèrent pas de L. m. sur une centaine de cas.

- Mêmes conclusions de MAC NAUGHTON (78 cas),

de LAWLER, de MOLLER (30 cas) qui n'ont pu retrouver L. m. chez des femmes présentant des avortements à répétition.

- De même, ALEX et POTEL suivirent, entre 1949 et 1953, 51 femmes qui avaient accouché d'un enfant atteint de listériose (48 décès). Ces 51 femmes, sans traitement particulier, ne présentèrent pas, par la suite, d'avortements ou d'accouchements pathologiques avec une fréquence particulière.

- DHAWAN et DHALL ont recherché L. m. chez 100 femmes présentant des interruptions spontanées de grossesse, et, chez 60 autres, présentant des cervicites ou des leucorrhées suspectes : dans aucun cas, le germe Listeria n'a pu être mis en évidence.

- RABAU et DAVID, en Israël, ont examiné 554 cas d'avortement spontané ; L. m. a été recherché au niveau du vagin et du col utérin, chez le foetus et sur les placentas expulsés : dans aucun cas, une infection listérienne n'a pu être incriminée.

- Enfin, EKELUND et coll., chez 45 femmes présentant un ou plusieurs avortements spontanés, n'ont pu, dans aucun cas, conclure à l'existence d'une listériose chez ces malades.

Il ressort de toute cette étude comparative que les avortements spontanés à répétition en relation avec une listériose constituent un problème non encore tranché de façon définitive, les publications abondant aussi bien dans un sens que dans l'autre.

Sur le plan pratique, la conduite à tenir est simple : la recherche d'une listériose, en particulier à partir des sécrétions cervico-vaginales, doit faire partie du bilan général pratiqué chez les femmes présentant un accident gravidique spontané (avortement, mort du foetus in utero ou dans la période néo-natale). Il serait, en effet, bien regrettable

de ne pas diagnostiquer une affection au pronostic foetal si redoutable, pronostic qu'un simple traitement antibiotique suffit à totalement transformer. Ces recherches de listériose seront d'ailleurs effectuées de manière quasi systématique en milieu rural ou même en présence d'un accident gravidique fébrile dont le caractère provoqué apparaît peu vraisemblable.

D I A G N O S T I C

Comme le souligne SEELIGER, le diagnostic des listérioses n'est possible avec certitude qu'avec l'aide du laboratoire.

Dans quelques cas exceptionnels, la seule clinique permet de soupçonner fortement une étiologie listérienne :

- lorsqu'il s'agit, par exemple, d'une femme appartenant à un milieu d'éleveurs et qu'on a la notion d'avortements épizootiques ;

- ou lorsque, dans un centre hospitalier, on a eu l'occasion d'observer plusieurs cas de listériose dans un espace de temps restreint (épidémies de crèches, notamment).

Mais habituellement, rien ne permet d'évoquer une infection listérienne et, chez le nouveau-né, qui est souvent prématuré, c'est généralement le diagnostic d'hémorragie méningée qui est évoqué en premier.

Chez la femme enceinte, la notion d'un épisode fébrile récent et a fortiori si l'accident gravidique spontané s'est déroulé dans un contexte fébrile, il faut penser à la possibilité d'une infection à L. m.. Mais souvent, ces avortements fébriles sont aussitôt rangés dans le cadre des avortements provoqués et, de ce fait, restent inexplorés.

De toute manière, la clinique ne peut apporter qu'une plus ou moins grande présomption, la certitude

devant être demandée au laboratoire.

On pratiquera évidemment un hémogramme et une vitesse de sédimentation ; il est classique d'avoir une hyperleucocytose avec polynucléose. Il faut cependant noter que, dans nos deux observations, nous avions bien une polynucléose (74 % et 84 %), mais sans hyperleucocytose, bien que les prises de sang aient été effectuées en période aiguë fébrile et avant toute thérapeutique antibiotique (7.200 et 5.200 leucocytes).

En fait, les examens essentiels à faire pratiquer par le biologiste restent la mise en évidence du germe et la recherche des anticorps.

I - DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE.

a)- Les produits virulents.

Les produits pathologiques dans lesquels on a des chances d'isoler L. m. sont multiples :

- Le sang veineux de la mère pour hémoculture, si possible lors d'une montée thermique ;
- Les sécrétions cervico-vaginales ;
- Les urines prélevées par sondage ;
- Les exsudats rhino-pharyngés de la mère et de l'enfant ;
- Le liquide céphalo-rachidien en cas de syndrome méningé maternel, au moindre soupçon chez le nouveau-né ;
- Les sécrétions conjonctivales si conjonctivite ;
- L'expectoration, le liquide gastrique ;
- Le liquide amniotique ;
- Le sang du cordon ;
- Le placenta, le cordon ;

- Les lochies dans les premiers jours des suites de couches ;

- Prélèvement vulvaire chez le nouveau-né ;

- Le méconium ;

- Exceptionnellement, la bile chez la mère (BRET) ;

- Enfin, prélèvements viscéraux multiples chez le nouveau-né mort : foie, rate, poumons, surrénales, encéphale, méninges, rein ...

Tous ces prélèvements obéiront aux impératifs bactériologiques classiques : récolte faite stérilement dans des récipients stériles.

b)- Mise en évidence du germe.

Elle se fait habituellement sans difficulté majeure dans le sang (hémoculture) et dans le liquide céphalo-rachidien (où le germe est libre ou à l'intérieur de leucocytes et plus spécialement de mononucléaires) où on le trouve presque à l'état pur. On pratique, chaque fois qu'on le peut, un examen direct et toujours une mise en culture.

Par contre, le problème reste toujours délicat lorsqu'il s'agit d'isoler L. m. à partir de produits pathologiques riches en germes divers, par exemple lochies, méconium, exsudats rhino-pharyngés. Dans ces cas, on a intérêt à recourir à des méthodes d'enrichissement électif :

- Culture sur milieu au tellurite de potassium à 0,05 %, cette concentration étant inhibitrice pour la plupart des bacilles Gram -.

- Culture sur milieu hypersalé, L. m. résistant à une concentration en NaCl jusqu'à 10 %, ou en bouillon bilié, le germe cultivant également dans la bile jusqu'à la concentration de 40 %.

- Enfin, méthode de Gray qui consiste à gar-

der pendant quelque temps (plusieurs semaines) le matériel d'étude à + 4°, L. m. étant un germe qui résiste bien au froid, contrairement à la plupart des autres germes Gram +. Cette dernière méthode présente évidemment le grand inconvénient de ne pas tenir compte de l'intérêt que peut avoir un diagnostic précoce de la maladie.

c)- Diagnostic bactériologique différentiel.

Le diagnostic bactériologique de L. m. se fait en étudiant la morphologie, la mobilité, les caractères culturaux, métaboliques et biochimiques du germe. Cette identification permet d'éviter les confusions avec des germes dont l'aspect morphologique peut faire hésiter : bacille du rouget du porc, streptococcus fecalis et surtout les diverses corynebactéries non diphtériques.

Le tableau ci-après (page 79) indique les épreuves à effectuer pour établir ce diagnostic différentiel.

La différenciation d'avec le bacille du rouget du porc n'a qu'une importance restreinte en pathologie humaine, puisque c'est seulement en cas d'endocardite que l'un ou l'autre germe pourrait être incriminé.

Ailleurs, c'est parfois avec certains cocci Gram + que doit s'établir la différenciation. Non pas tellement le streptocoque du groupe A, également hémolytique mais dont l'aspect morphologique est très différent, surtout avec le streptococcus fecalis (entérocoque) dont certains biotypes ou certaines souches peuvent être mobiles et hémolytiques, et que l'on peut rencontrer dans les voies génitales.

Mais l'erreur la plus courante, lorsque le laboratoire n'est pas averti de la possibilité d'une infection listérienne, est de prendre L. m. pour une corynebacteriaceae. Le risque est alors de le considérer comme une souillure et les cultures sont jetées.

	LISTERIA	Erysipelothrix insidiosa (ou bacille du rouget du porc)	Corynebacterium	Streptococcus fecalis
Coloration Gram	+	+	+	+
Mobolite	++ à 20-22°	(-)	(-)	- / +
Gélose au sang	β Hémolyse	Pas d'hémolyse	Hémolyse variable	Hémolyse variable
Gélose à l'esculine	Noircit	Non modifiée	Non modifiée	Noircit
Catalase	+	-	+	-
Lait tournesolé	Réduit sans coagulation	Non modifié	Non modifié	Coagulé
Réduction des nitrates	-	-	+	-
Oeil de cobaye	Conjonctivite purulente	Rien	Rien	Rien
Pigeon	Non pathogène	Septicémie	Non pathogène	Non pathogène

C'est surtout avec les corynebactéries non diphtériques que la confusion peut avoir lieu, car ces dernières peuvent éventuellement être mobiles et avoir un pouvoir hémolytique.

En fait, malgré toutes ces causes d'erreur, il doit être facile de reconnaître L. m. germe Gram +, grâce :

- à l'hémolyse fréquente sur gélose au sang,
- à la fermentation de l'esculine en 5 à 12 heures (en moins de 4 heures, la gélose esculine Rochaix, pour ROBIN),
- à la réduction du lait tournesolé sans coagulation,
- enfin, à la mobilité à la température ambiante.

Pour confirmation, on peut recourir à l'identification fine par mise en oeuvre des antisérums spécifiques expérimentaux, dans la mesure où l'on en dispose.

Il est rare qu'il soit nécessaire de recourir à l'étude du pouvoir pathogène expérimental, dont l'animal de choix est alors le lapin ou le cobaye (test d'ANTON).

Pour être complet, il nous faut enfin mentionner la technique d'immunofluorescence qui vient récemment d'être appliquée à la recherche de L. m. à partir du méconium du nouveau-né. C'est une méthode simple et surtout rapide et les premiers résultats s'avèrent très encourageants.

II - DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE.

En l'absence de preuve bactériologique, les examens sérologiques peuvent venir éclairer le processus en cause. Ils ne peuvent être faits que dans

des laboratoires spécialisés qui possèdent des sérums spécifiques.

Deux réactions sur le sérum suspect sont utilisées : l'agglutination et la déviation du complément.

a- La réaction d'agglutination des antigènes flagellaires H et somatiques O est préconisée par POTEL et SEELIGER depuis 1952. Elle nécessite de posséder les souches des quatre types.

b- La réaction de fixation du complément est considérée comme beaucoup plus spécifique. La technique s'appuie sur une réaction d'hémolyse au sérum chauffé, auquel est ajouté le complément. Si celui-ci a été fixé par le complexe antigène-sérum, l'hémolyse du système révélateur ne peut se faire et la réaction est dite positive. La technique de fixation du complément habituellement utilisée est celle de Kolmer. Les anticorps déviant le complément apparaissent généralement vers le 12me-15me jour et disparaissent au bout d'un mois en général.

Les réponses de ces examens sérologiques doivent être interprétées avec prudence et réserve, et cela pour de nombreuses raisons :

- D'abord, se pose le problème du titre. En effet, il a été prouvé qu'un grand nombre de sérums de sujets normaux possèdent un titre d'agglutination pour L. m. de 1/40e, 1/80e et même 1/160e. POTEL n'ayant jamais découvert de titre égal ou supérieur à 1/200e au cours de nombreux examens sérologiques de sujets normaux, considère que c'est à partir de 1/200e qu'un sérum doit être tenu pour suspect. SEELIGER exige des taux supérieurs ou égaux à 1/320e; LYONNET et VERRIER estiment, pour leur part, qu'il ne faut tenir compte que des positivités égales ou supérieures à 1/400e.

En ce qui concerne la fixation du complément qui a l'avantage d'être plus spécifique, la réaction est considérée comme positive pour une dilution au 1/10e. Mais si beaucoup d'auteurs se conten-

tent de cette positivité au 1/10e, SEELIGER est beaucoup plus sévère : il exige 1/60e, ce qui complique la tâche du laboratoire.

- Deuxième point à considérer : dans des cas de listériose bactériologiquement confirmée, s'il est possible, dans certains cas, de relever des titres très élevés (jusqu'à 1/50.000e), dans d'autres cas la réaction d'agglutination peut être complètement négative. Ainsi, TRUB et BOESE rapportent deux observations d'enfants mort-nés avec isolement de L. m. dans le sang ombilical et dans les organes des enfants, mais les examens sérologiques effectués chez la mère se révélèrent toujours négatifs. De même, LIEBE et coll. rapportent 15 cas de sérologie positive sur 45 cas de listériose foeto-maternelle confirmée bactériologiquement.

- Troisième écueil : L'existence de fractions antigéniques communes entre L. m. et certains cocci Gram +, notamment staphylocoques et entérocoques, qui peuvent très bien être responsables de taux d'agglutination de l'ordre de 1/100e ou 1/200e.

- Enfin, dernier point mal connu : celui de la durée de la persistance des anticorps agglutinants dans le sérum des malades. Ils apparaissent vers le 10e jour et classiquement augmentent rapidement, pour persister quelques mois. Mais une étude de l'évolution du taux s'est avérée très variable d'un sujet à l'autre. ERDMANN mentionne les cas de 6 femmes présentant, dans la semaine qui suivit l'accouchement, des titres d'agglutination échelonnés entre 1/1600e et 1/200e. Parmi elles, l'une ne présentait plus qu'un taux de 1/100e la semaine suivante ; une autre, 1/100e au bout d'un mois ; une troisième, 1/200e après 7 mois ; enfin, l'une d'elles avait encore 1/800e au bout de 3 mois.

POTEL, qui avait relevé des titres d'agglutination jusqu'à 1/800e chez des femmes qui avaient accouché d'un enfant atteint de listériose, a observé une chute du titre au-dessous de 1/200e, le plus souvent en quelques semaines, au plus tard en six mois.

L'évolution de la courbe des anticorps est donc encore mal connue : ils peuvent persister à un titre élevé pendant plusieurs mois ou au contraire chuter rapidement.

A la suite de l'énumération de toutes ces difficultés :

- d'une part, le seul test sérologique ne peut être considéré comme preuve suffisante d'une infection listérienne en cours, tout au plus comme argument de présomption et sous réserve que les taux soient suffisamment élevés ou mieux croissants en cours de maladie. De même, la négativité même persistante de la sérologie n'est pas un argument à l'encontre d'une listériose.

- d'autre part, la seule agglutinabilité d'un germe ne saurait être considérée comme suffisante pour affirmer son appartenance au genre Listeria. Il faut aussi que les tests morphologiques et sérologiques soient concordants.

Malgré toutes ces restrictions, et à condition d'obéir à un certain nombre de règles formulées notamment par SEELIGER, on peut considérer que sont en faveur d'une listériose très vraisemblable :

- une réaction de déviation du complément positive au titre minimum de 1/10e (encore que SEELIGER exige 1/60e) ;

- un taux d'agglutination de 1/320e au moins;

- en cas de plusieurs examens sérologiques successifs, une simple ascension des titres d'agglutination au-delà de deux échelons de dilution est suffisamment significative pour ne pas avoir à tenir compte du taux limite de 1/320e. Il est donc nécessaire de répéter les examens sérologiques depuis le début de la maladie (tous les 15 à 20 jours), afin de mettre chaque fois que possible une ascension progressive du taux d'agglutination, signe qui a plus de valeur que tout chiffre pris isolément.

En outre, il faut inclure dans la pratique des séro-diagnostics deux sérums témoins : un sérum humain négatif et un sérum de lapin positif.

Néanmoins, même en respectant toutes ces directives, il persiste toujours un certain doute sur l'authenticité d'un diagnostic de listériose basé exclusivement sur la sérologie.

En conclusion, malgré leurs imperfections, les méthodes sérologiques prennent une importance capitale quand la preuve bactériologique manque, et notamment dans les cas suivants :

- pour déceler la nature listérienne d'une affection d'allure grippale chez la femme enceinte et permettre ainsi d'entreprendre un traitement prophylactique du foetus ;

- pour expliquer un avortement, un accouchement prématuré, une morti-natalité ou une infection néo-natale dont l'étiologie échappe à toutes les investigations ;

- enfin, dans le domaine épidémiologique, la sérologie est souvent le seul moyen d'établir la filiation entre plusieurs cas de listériose.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La listériose humaine est caractérisée (SEELIGER) :

- par la formation de granulomes miliaires et de foyers de nécrose dans les tissus atteints,

- ou par une franche suppuration.

Les lésions anatomo-pathologiques sont d'ailleurs identiques chez l'animal expérimentalement infecté.

Actuellement, les recherches anatomo-pathologiques ont permis de montrer la spécificité des lésions listériennes pour que l'on puisse, sur leur seule constatation, soupçonner fortement sinon affirmer le diagnostic de listériose (Cf. remarquable travail de LAUMONNIER, ROBIN et coll., 1962).

Les lésions de la listériose humaine peuvent intéresser tous les viscères et organes (surtout le système nerveux, le foie, les surrénales).

Nous allons voir ici essentiellement les lésions que l'on peut rencontrer sur le placenta, non mentionnées dans le travail de LAUMONNIER, mais qui ont été récemment l'objet d'une étude détaillée par SARRUT et ALISON.

Auparavant, nous voulons donner la description de la lésion anatomo-pathologique qui est considérée comme spécifique de listériose. Cette lésion est individualisée sous le nom de nodule ou granulome

listérien, encore appelé "listériome".

Macroscopie :

Lorsqu'ils sont visibles à l'oeil nu, les nodules se présentent sous l'aspect de granulations blanchâtres ou blanc-grisâtres, sur la surface des organes et leur tranche de section. Leur taille varie d'une tête d'épingle à un grain de millet. Leur nombre, de quelques éléments à un parsemage de l'organe (véritable semis miliaire).

Microscopie :

Nécrose centrale, dans laquelle il n'est plus possible de discerner les éléments épithéliaux et réticulaires.

La périphérie du foyer conserve les caractères du nodule au stade initial : dégénérescence de l'épithélium et afflux des histiocytes qui se disposent parfois en palissades. C'est cette atteinte prédominante des cellules réticulo-endothéliales dès le premier stade de la lésion qui confère aux nodules un aspect différent de celui des foyers septicémiques suppurés.

Retenir surtout que trois caractères sont constants dans le nodule :

1- Destruction des tissus et non simple refoulement de celui-ci par les cellules inflammatoires.

2- La réaction inflammatoire est faite surtout d'une mobilisation histiocytaire et réticulo-endothéliale.

3- Enfin, la disposition par rapport aux vaisseaux est surtout péricapillaire.

o o

ÉTUDE DU PLACENTA DANS LA LISTÉRIOSE CONGÉNITALE

Très peu de travaux ont été consacrés à ce sujet et de larges emprunts seront faits, dans ce qui va suivre, au travail de SARRUT et ALISON publié en 1967.

Aspect macroscopique :

- Aspect caractéristique : c'est le placenta nodulaire ou granulique. Il existe, sur la surface et à la coupe, de nombreux nodules blanchâtres ou blanc-jaunâtres, arrondis ou ovalaires.

- Aspect moins caractéristique (placenta "suspect") : présence, non de nodules, mais d'abcès volumineux ($\frac{1}{2}$ à 1 cm de diamètre, voire plus), blanc-grisâtres. Les plus gros sont ramollis, caséiformes ; les plus petits sont fermes. Nodules et abcès peuvent coexister sur le même placenta.

- Enfin, le placenta peut être macroscopiquement normal ou bien le siège d'anomalies diverses sans rapport avec la listériose.

- L'examen macroscopique des membranes et du cordon ne montre en général pas de lésions évocatrices.

Aspect microscopique :

- Les nodules ont, à peu de chose près, l'aspect décrit plus haut. Il faut bien rechercher la réaction histiocytaire. La présence de germes y est constante. Les nodules sont habituellement à cheval sur plusieurs villosités.

- Les abcès sont moins caractéristiques, plus gros que les nodules. Leur centre est occupé par une nécrose soit ischémique s'ils sont petits, soit caséiforme s'ils sont plus gros. Le tissu voisin apparaît normal, pratiquement sans zone de transition.

- Associés à ces nodules et à ces abcès, se rencontrent des infiltrats leucocytaires mixtes ou à cellules mononucléées ; ils sont la traduction de l'infection, mais ils ne sauraient suffire à caractériser une listériose en l'absence de germes.

Par ailleurs, l'examen microscopique a permis de constater que :

- la plaque choriale était toujours atteinte, mais les lésions n'y sont que rarement spécifiques ;

- l'amnios est habituellement respecté ;

- la couche sous-choriale est abondamment infiltrée de leucocytes, en majorité des polynucléaires ;

- le cordon peut être également le siège d'infiltrats leucocytaires, parfois à prédominance d'éléments mononucléés.

Au total, l'examen anatomo-pathologique du placenta doit être systématique, puisque la découverte de lésions histologiques spécifiques peut permettre un diagnostic rétrospectif lorsque la preuve de l'infection n'a pu être faite ni chez la mère ni chez l'enfant.

En outre, cet examen du placenta permet, dans certains cas, une interprétation pathogénique de l'infection listérienne : les nodules seraient plutôt évocateurs de dissémination hématogène, alors que les abcès seraient le reflet d'une infection à point de départ local.

Mais, quel que soit l'aspect du placenta, on ne peut en tirer de conclusions sur le pronostic, car il n'existe aucun parallélisme entre les lésions placentaires et l'importance de l'atteinte de l'enfant. Même un placenta normal n'exclut pas la possibilité de listériose mortelle chez le nouveau-né.

PATHOGENIE

En matière de listériose chez la femme enceinte, il faut bien séparer les formes latentes et les formes aiguës de la maladie. Dans tous les cas, il est bien admis, même si une enquête épidémiologique minutieuse n'arrive pas toujours à le prouver, que le germe provient d'une contamination animale, l'homme s'infectant souvent par la voie digestive. Dès lors, quel est le devenir de Listeria monocytogenes dans l'organisme humain ?

LES FORMES LATENTES

Nous avons vu leur grande fréquence chez la femme enceinte. Le germe ne provoque aucune manifestation pathologique et l'infection passerait inaperçue si ne survenait l'accident gravidique révélateur. Le diagnostic est, dans ces cas, rétrospectif: c'est soit un diagnostic bactériologique fait sur les prélèvements en provenance du foetus ou, plus rarement, de la mère, soit un diagnostic sérologique (présence d'anticorps à un taux suffisamment élevé ou réaction de déviation du complément nettement positive).

Chez la mère, il est souvent difficile de retrouver L. m. dans les multiples prélèvements qu'on peut être amené à effectuer. Le germe se trouve, en quelque sorte, tapi dans l'organisme et plus particulièrement au niveau de l'appareil génital :

- soit au niveau du vagin ou du col utérin

(listériose vaginale latente) ;

- soit au niveau de l'endomètre : foyers endométriaux quiescents (comme le laisse supposer l'atteinte quasi constante de la caduque utérine résiduelle, lors de l'examen histologique du placenta).

Dès lors, il n'est pas difficile d'imaginer le cycle suivi par le germe pour aller inoculer le produit de conception :

- soit la voie ascendante : vagin ⟶ col ⟶ cavité utérine,

- soit infection de passage lors de l'accouchement,

- soit enfin inoculation directe transmembraneuse à partir du foyer endométrial (Cf. plus haut, chapitre "Epidémiologie").

Cette infection foetale à L. m. ne tarde pas à déclencher l'avortement ou l'accouchement prématuré.

Dans toutes ces formes latentes, il n'y a, en principe, pas de passage de L. m. dans la circulation maternelle ou parfois une légère bactériémie responsable d'un épisode fébrile étiqueté grippal. Tout se passe comme si l'infection restait enclose à la sphère génitale, avec parfois atteinte urologique de contiguïté (infection urinaire, voire véritable pyélonéphrite). L'atteinte du placenta dans ces formes latentes est variable : SARRUT et ALISON trouvent, 7 fois sur 12, des lésions placentaires (nodules, abcès) dans des formes asymptomatiques ou atténuées.

LES FORMES AIGUES

Ici aussi, un schéma pathogénique peut être envisagé.

1- Soit l'infection est contemporaine de la

grossesse, laquelle lui confère son mode aigu, peut-être par exacerbation de la virulence du germe. Et qu'il s'agisse de méningite ou de septicémie, on comprend aisément le mécanisme d'infection du foetus par la voie hématogène transplacentaire.

2- Soit infection aiguë secondaire à un foyer génital quiescent, témoignant d'une atteinte antérieure à la grossesse et réveillé par elle.

Le cycle de l'infection peut, dès lors, emprunter deux voies :

- La voie rétrograde, où c'est le foetus qui réinfecte la mère, selon le schéma suivant :

Foyer local (endométrial ou cervico-vaginal) ⟶ inoculation du liquide amniotique par voie directe transmembraneuse ⟶ infestation du foetus ⟶ septicémie foetale ⟶ passage des germes au placenta par voie funiculaire ⟶ nécrose placentaire ⟶ septicémie maternelle.

On fait donc de la septicémie maternelle une conséquence de l'infection foetale longtemps après l'infection maternelle primitive. Il s'agirait d'une réinfestation massive de la mère à partir du placenta foetal nécrosé. Cette hypothèse pathogénique a été soutenue par ROOTS et STRAUCH (1958)

- La voie directe à partir d'un foyer endométrial. Il y aurait inoculation directe du placenta par extension de proche en proche. Cette dissémination de contiguïté serait favorisée par l'augmentation de volume de l'utérus gravide qui aurait ainsi pour conséquence une distension et une ouverture à la circulation du foyer endométrial jusque là quiescent. Le schéma devient ici :

Foyer endométrial ⟶ infection placentaire ⟶ septicémie maternelle.

Le mécanisme intime du processus septicémique ne diffère en rien de la description donnée par

REILLY : Le contact des germes provoque des petits thrombus sur les parois des vaisseaux ; il a, en effet, été prouvé que l'on peut expérimentalement provoquer la formation d'un thrombus par mise en contact d'une culture microbienne avec la paroi externe de la veine, et REILLY et GRISLAIN ont confirmé cette action de dehors en dedans des germes. Une fois le thrombus formé, les germes par leurs enzymes dilacèrent le caillot ; ils sont ainsi mis en liberté et lancés dans la circulation en même temps que des débris de thrombus qui constituent autant d'embols infectieux. (Travaux de GASTINEL et REILLY, rapportés par le Pr. FASQUELLE dans son livre "Les trois aspects de la lutte contre les germes infectieux").

A l'extrême, on peut même imaginer une infection maternelle aiguë qui ne passerait pas automatiquement par le placenta, mais emprunterait les grosses veines péri-utérines, toujours à partir de ce foyer endométrial remis en activité sous l'influence de la grossesse.

o o

A la lumière de nos connaissances anatomo-pathologiques et de ces hypothèses pathogéniques, on peut considérer que :

= Les avortements précoces (avant le quatrième mois) relèveraient surtout d'une infection locorégionale :

- soit à la suite d'une infection ascendante à point de départ cervico-vaginal, favorisée parfois par une béance cervico-isthmique ;

- soit à la suite d'une endométrite ancienne, et là, on peut imaginer les deux mécanismes suivants :

a- Séquelles d'endométrite altérant le lit

d'implantation ovulaire, ce qui rend précaire la nidation ;

b- ou bien infection amniotique transmembraneuse de contiguïté.

= Les avortements tardifs, les accouchements prématurés et les accouchements à terme avec infection listérienne peuvent relever :

- soit d'une infection locorégionale transmise par voie transmembraneuse (endométrite, listériose vaginale latente) ;

- soit d'une infection maternelle transmise par voie transplacentaire. On sait, en effet, que c'est vers 4 mois $\frac{1}{2}$ - 5 mois que la paroi villositaire s'amincit et devient ainsi plus exposée, notamment au passage des germes ; mais ce passage placentaire est très irrégulier (il est, en fait, assez mal connu) et l'infection listérienne peut, dans certains cas, rester limitée au placenta (nodules placentaires typiques), le germe n'étant pas retrouvé chez le nouveau-né (observation de SARRUT et ALISON).

Au total, dans l'état actuel de nos connaissances, on peut penser que la septicémie listérienne de la femme enceinte avant le quatrième mois épargnerait le foetus qui est encore protégé par la barrière placentaire. Mais l'avortement peut néanmoins survenir, la fièvre pouvant à elle seule donner des contractions utérines et déclencher le travail.

Il n'en reste pas moins que, sur le plan pratique, c'est la notion de "foyer local latent" qui domine la pathologie listérienne de la femme enceinte, foyer qu'il faudra rechercher de manière quasi systématique.

PROPHYLAXIE

Bien que non prouvée de façon formelle, la contagion inter-humaine n'en est pas moins possible. C'est sans doute pourquoi, en Allemagne de l'Est, la listériose est une maladie à déclaration obligatoire, avec toutes les conséquences que cela comporte (isolement, antisepsie, désinfection,...).

En fait, de par son caractère sporadique isolé, de par son polymorphisme clinique rendant difficile un diagnostic clinique rapide, la listériose rend tout essai prophylactique de la contagion inter-humaine illusoire ou du moins sans influence réelle sur l'extension de la maladie.

La listériose congénitale constitue néanmoins un cas très particulier, et nous allons voir dans quelle mesure les moyens de prévention peuvent espérer améliorer le pronostic redoutable de cette affection du nouveau-né.

PROPHYLAXIE DE LA LISTERIOSE DU NOUVEAU-NE

Elle est basée essentiellement sur le dépistage de la listériose maternelle. En pratique, on est amené à distinguer deux cas : les cas où il n'existe aucun antécédent connu de listériose, et les cas où il existe des antécédents plus ou moins lointains de listériose de la grossesse.

I/- Il n'existe aucun antécédent connu de lis-

tériose gravidique. Il peut s'agir d'une primipare ou d'une multipare dont les précédentes grossesses se sont déroulées sans incident. La difficulté est ici grande, car il faut faire un diagnostic précoce d'une maladie relativement rare, à l'aspect clinique non uniforme et à laquelle, en fin de compte, on ne pense pas souvent.

= Dans le cas d'une manifestation aiguë de la maladie (septicémie, méningite), le problème est grandement facilité, car d'une part ces états aigus entraînent la pratique immédiate d'une série d'examens de laboratoire, et en particulier hémocultures répétées, ponction lombaire, d'autre part ils conduisent bien souvent, une fois tous les prélèvements effectués, à la prescription précoce d'une antibiothérapie polyvalente qui a déjà bien des chances d'agir sur une éventuelle listériose (étant donné la sensibilité habituelle de L. m. aux antibiotiques usuels).

Il suffira, dès lors, de réajuster le traitement antibiotique dès la réponse du laboratoire. (Il faut en moyenne 3 à 7 jours pour avoir les résultats de la culture et de l'antibiogramme.).

Nous avons pu voir les bons résultats obtenus dans de telles situations (observations de méningite gravidique de SEELIGER, de septicémies de HOOD et les nôtres). En effet, dans tous ces cas, le traitement préventif du foetus se trouve automatiquement réalisé par le traitement curatif de la mère. Nous verrons, dans le chapitre consacré au traitement, les modalités et la durée de ce traitement pour assurer une protection durable du foetus, c'est-à-dire jusqu'à l'accouchement. En conclusion, et cela peut paraître paradoxal à première vue, c'est dans les cas de listériose maternelle aiguë et même grave que, grâce au traitement entrepris rapidement, on sauve véritablement d'une affection redoutable un foetus, soit encore indemne, soit ayant déjà subi l'agression des premiers germes ayant franchi la barrière placentaire.

= Il en est malheureusement tout autrement dans les autres manifestations de la maladie où, comme nous l'avons vu, les diagnostics les plus divers sont portés (pyélite, infection urinaire, état grippal, angine, diarrhée, céphalées, ...), alors que, pendant ce temps, la maladie foetale suit inexorablement son cours. L'idéal serait, ici aussi, de protéger le foetus par le traitement énergique de la mère; mais pour cela, il faut pouvoir faire le diagnostic de listériose en présence de ces formes fugaces et mineures. Le moyen d'y parvenir est simple ; il suffit d'établir pour règle qu'en présence de toute affection fébrile, surtout si elle est indéterminée, survenant à partir du 4me-5me mois de grossesse, voire même avant, il faut penser à la possibilité d'une listériose et demander systématiquement, non pas tant des examens sérologiques que la recherche de L. m. dans divers prélèvements, en particulier dans le sang, dans les sécrétions cervico-vaginales, dans les urines, dans la gorge.

= Troisième possibilité enfin, c'est l'absence de toute manifestation pathologique chez la mère. Sans que rien ne le laisse prévoir, la maladie débute par un avortement spontané, un accouchement prématuré d'un enfant mort-né ou sévèrement atteint ne survivant que quelques heures, une méningite néo-natale. Dans tous ces cas de mortalité foetale ou de morbidité néo-natale imprévue, il faut savoir penser à la listériose et avoir recours au laboratoire pour la mise en évidence de L. m. dans différents prélèvements du nouveau-né, dans les lochies maternelles ; les examens sérologiques peuvent avoir ici un certain intérêt.

Le diagnostic est donc fait a posteriori, mais cela sera très utile pour les grossesses ultérieures.

II/- Cas où il existe des antécédents plus ou moins lointains de listériose de la grossesse. Il s'agit ici d'éviter une récidive des accidents et d'ailleurs les femmes elles-mêmes ne manqueront pas

de nous questionner sur la possibilité de mener à bien d'autres grossesses et sur les mesures protectrices éventuelles à prendre. Une réponse univoque et sur laquelle tout le monde est d'accord : une femme qui a déjà été victime d'accidents gravidiques isolés ou répétés, en rapport avec une listériose, peut et doit escompter mener à bien une nouvelle grossesse. Comment ?

Il y a quelques années, ALEX et POTEL jugeaient inutile l'application d'un traitement prophylactique et rapportaient des observations de naissance d'enfants sains, sans traitement particulier, chez des femmes qui avaient présenté une listériose avec atteinte foetale lors d'une grossesse antérieure. Actuellement, à la suite des travaux de ROST, PAUL et SEELIGER, la conduite à tenir n'est plus abstentionniste et peut se concevoir de la manière suivante :

a)- En dehors des périodes gravidiques : Il est de bonne règle de pratiquer des examens sérologiques, tout en sachant leur intérêt limité. Ils serviront au moins de point de comparaison avec les taux d'anticorps qu'on demandera lorsque surviendra la nouvelle grossesse.

- Conduite à tenir dans les cas où le diagnostic de listériose avait été porté de façon formelle, lors de la grossesse antérieure, par la découverte de L. m. dans les prélèvements (foetaux plus souvent que maternels). Le traitement d'attaque ayant obtenu la stérilisation de tous les prélèvements, il est fortement conseillé, à titre prophylactique et afin de détruire à coup sûr le germe dans tous ses gîtes, de traiter la femme par les antibiotiques actifs une semaine par mois pendant les trois mois qui suivent l'accouchement. On refera un prélèvement cervico-vaginal de contrôle, tous les six mois, pendant dix-huit mois.

- Cas où le diagnostic n'avait pas été porté avec certitude, lors de la grossesse antérieure.

Il s'agissait d'un simple diagnostic de présomption ou d'élimination, du fait surtout de la notion d'un épisode fébrile dans les jours ou semaines qui avaient précédé l'accident foetal. La conduite à tenir est ici moins univoque et on comprend le grand intérêt que peut avoir la sérologie dans ces cas. On a le choix entre :

. une administration prophylactique de sulfamides (adiazine) ou de tétracycline une semaine par mois, pendant trois mois,

. et une abstention thérapeutique avec, de temps en temps, un prélèvement cervico-vaginal et un examen sérologique qui seront à répéter dès le début d'une nouvelle grossesse.

b)- Lors d'une nouvelle grossesse, il faut pratiquement prendre les mêmes mesures biologiques et thérapeutiques. La sérologie sera, en particulier, faite chaque mois jusqu'au sixième mois, car c'est surtout vers le troisième et le cinquième mois que peut se produire une nette ascension des titres d'anticorps. De même, on recherchera régulièrement L. m. dans différents prélèvements, notamment cervical, urétral, urinaire et de gorge.

Quant aux mesures thérapeutiques, il faut les appliquer dès le début de la grossesse :

. soit sous forme préventive : antibiotiques une semaine par mois, pendant les trois premiers mois ;

. soit à titre curatif, si on observait une ascension nette des anticorps ou si on retrouvait L. m. dans les prélèvements. (Cf. Traitement).

o o

PROPHYLAXIE DE LA CONTAMINATION DE L'HOMME PAR LE RESERVOIR DE VIRUS ANIMAL

Elle comporte :

a)- Des mesures d'hygiène vétérinaire, notamment :

- dépistage des animaux domestiques atteints ; soupçonner systématiquement les avortements en série ;

- isolement et traitement des animaux atteints ;

- destruction des produits alimentaires en provenance de ces animaux : lait, beurre, fromages, viandes ;

- contrôle poussé des viandes et surtout des viscères destinés à la consommation. Selon GRAY, la viande des animaux survivants pourrait être consommée par l'homme trois semaines après la sédation des symptômes.

b)- Des mesures d'hygiène générale :

- Destruction par l'homme des agents vecteurs qui semblent jouer un rôle important dans la diffusion de la maladie : rats, campagnols, souris, furets, insectes, mouches.

- S'abstenir, dans la mesure du possible, de consommer de la viande, des oeufs et du lait crus. Dans certains cas, le lait pasteurisé lui-même ne met pas à l'abri d'une contamination (expériences de BEARNS et GIRARD).

- Enfin, certaines professions sont plus particulièrement exposées : vétérinaires, éleveurs, égouttiers. Il leur faut adopter des moyens de protection adéquats et observer des règles d'hygiène strictes.

Nous terminerons ce chapitre sur la prophylaxie en signalant qu'il n'existe, à ce jour, ni sérum protecteur ni vaccin efficace, malgré de nombreux essais d'immunisation active (expériences d'OLSON, d'OSEBOLD).

TRAITEMENT

Toute listériose diagnostiquée doit être traitée.

Listeria monocytogenes est, pour l'instant, un germe heureusement sensible à de nombreux sulfamides et antibiotiques. Mais cette sensibilité de L. m. aux substances médicamenteuses est variable suivant les souches, c'est-à-dire que tel antibiotique qui a à son actif des succès retentissants ne sera pas pour autant obligatoirement efficace dans d'autres cas de listériose. C'est pourquoi le traitement doit, non seulement être précoce, mais aussi adapté, c'est-à-dire qu'il faut avoir un antibiogramme ainsi qu'une étude bactéricide pour chaque cas de maladie listérienne.

Avant de voir les modalités pratiques du traitement, nous allons passer en revue l'activité des principaux sulfamides et antibiotiques.

- Sulfamides : Ils permirent l'obtention des premiers succès (utilisés en 1939 par PORTER et HALE chez la souris). En médecine humaine, la thérapeutique sulfamidée, en dépit de certains échecs, a largement fait ses preuves. Leur indication de choix est la méningite listérienne. Aujourd'hui, certaines souches se révèlent résistantes à certains sulfamides, tels que furadoïne, nibiol.

- La pénicilline : L'expérimentation animale (ORTEL), les observations de pathologie humaine et vétérinaire font apparaître que la sensibilité des

Listeria vis-à-vis de la pénicilline est variable, certaines souches résistantes pouvant être rencontrées. Selon l'avis concordant de nombreux auteurs, la sensibilité de L. m. à la pénicilline G serait parfois 20 fois moindre que celle du staphylocoque ou du streptocoque. En cas de souches sensibles, des doses élevées sont nécessaires (au moins 10 millions par 24 heures).

- Grande efficacité de l'association sulfamides - pénicilline.

- Streptomycine : bonne sensibilité, mais comme la pénicilline elle peut varier avec les souches.

- Action synergique et hautement bactéricide de l'association pénicilline - streptomycine.

- Chloramphénicol : doté d'une bonne action in vitro, il a donné des résultats discordants en médecine humaine.

- Auréomycine : efficacité démontrée dans de nombreuses publications. Elle constitue une arme de choix dans la lutte contre la listériose.

- Bonne sensibilité également de L. m. vis-à-vis des tétracyclines, de la terramycine, de l'érythromycine.

- Colimycine : classiquement active.

- Enfin, sensibilité variable aux autres antibiotiques, notamment spiramycine, flabelline, kanamycine, novobiocine, néomycine, pristinamycine, ampicilline (travaux récents de SEELIGER et de WEINGARTNER).

Au total, il n'y a pas de résistance absolue de L. m. à un quelconque antibiotique. Les antibiotiques les plus régulièrement actifs sont actuellement les cyclines, l'érythromycine, l'auréomycine, l'ampicilline et l'association pénicilline-streptomycine.

Sur le plan pratique, selon les indications de SEELIGER, un traitement associant deux antibiotiques est le plus souhaitable en attendant le résultat de l'antibiogramme. On a le choix, chez l'adulte, entre plusieurs associations :

(- Pénicilline : 20 millions par 24 heures, en perfu-
(sion veineuse.
(- Streptomycine : 1 à 2 grammes par 24 heures en
(intra-musculaire.

ou

(- Pénicilline : idem
(- Tétracyclines : 2 grammes par 24 heures.

Les sulfamides seront systématiquement associés en cas de méningite (surtout les diazines).

Chez le nouveau-né : 3 à 5 millions de pénicilline associée à 0,25 g. de streptomycine.

D'une manière générale, si le traitement agit, il agit vite et toujours ; selon SEELIGER, il y a intérêt à changer d'antibiotiques en l'absence d'amélioration au bout de 24 à 36 heures.

Lorsqu'il s'agit de formes bénignes non septicémiques, la tétracycline (2 g) ou l'érythromycine donnent de bons résultats. Mais la listériose vaginale latente peut être assez rebelle au traitement antibiotique dont il faudra contrôler l'efficacité par plusieurs prélèvements négatifs.

Durée du traitement : il y a très peu de précisions sur ce sujet dans la littérature. Il ressort des diverses publications qu'il faut un minimum de 12 à 15 jours de traitement.

Chez une femme enceinte, il est bon, en outre, de reprendre la même thérapeutique une semaine par mois jusqu'à l'accouchement, puis poursuivre le traitement pendant la première semaine des suites de couches.

Chez le nouveau-né, lorsque la mère a été traitée pendant sa grossesse pour une listériose confirmée, il est de bonne règle d'entreprendre un traitement antibiotique même en l'absence de toute manifestation clinique, traitement qui sera maintenu 6 à 7 jours environ, plus si une listériose était retrouvée chez lui. Ce traitement sera évidemment institué aussitôt après avoir effectué les multiples prélèvements nécessaires (rhino-pharyngé, premier méconium, conjonctive, liquide céphalo-rachidien, liquide gastrique ...).

Quant au problème de l'utilisation des corticoïdes en adjonction à la thérapeutique anti-infectieuse, il a donné lieu à des avis différents. Leur avantage est évidemment de faciliter l'accès des antibiotiques dans les gîtes microbiens, et comme leur utilisation ne présente en général que peu d'inconvénients, on peut être amené, dans certains cas, à doubler la thérapeutique antibiotique et sulfamidée d'un corticoïde.

C O N C L U S I O N S

Il est classique de dire que la listériose réalise une infection grave, souvent mortelle pour le foetus, responsable d'avortement, de mort in utero, de mort néo-natale. Nous avons vu les moyens prophylactiques et les mesures thérapeutiques qui doivent nous permettre actuellement d'améliorer considérablement le pronostic foetal.

Les principales chances de survie du produit de conception résident dans un traitement suffisamment précoce. L'idéal est donc de traiter au stade d'infection maternelle. C'est difficile, parce que les manifestations de la maladie sont le plus souvent mineures, fugaces. C'est pourquoi il faut s'attacher à rechercher systématiquement la listériose en présence de tout épisode fébrile qui ne fait pas sa preuve au cours de la grossesse, dans les cas d'interruptions fébriles inopinées de la grossesse, surtout s'il s'agit d'accouchement prématuré. On a de même tout intérêt à suivre l'exemple donné par RAPPAPORT pour le dépistage de la listériose, chez les femmes présentant des avortements habituels, en effectuant des prélèvements cervico-vaginaux systématiques.

Notre étude nous a également permis de constater ce fait apparemment paradoxal : ce sont les formes aiguës de la femme enceinte qui permettent le mieux de pouvoir anticiper l'atteinte foetale par un diagnostic rapide et un traitement énergique institué à temps.

L'obstétricien a donc un rôle important à jouer dans la prophylaxie de la maladie foetale et néonatale : reconnaître une atteinte listérienne de la femme enceinte le plus précocement possible, le prélèvement cervico-vaginal restant un moyen simple et souvent efficace de diagnostic.

De leur côté, les pédiatres ont sensiblement amélioré le pronostic des formes du nouveau-né, si l'on en juge par les récentes publications de BRUNET (7 guérisons sur 11 cas), MARTIN (3 guérisons sur 3 cas), ALISON et SARRUT (14 guérisons sur 19 cas), et ceci en grande partie, grâce au dépistage systématique, à l'aide surtout de deux procédés :

- l'étude du premier méconium par culture sur gélose au sang ou même à l'immuno-fluorescence ;

- l'examen histologique du placenta et culture de quelques fragments sur gélose au sang.

La listériose, infection curable par la plupart des antibiotiques, doit ainsi perdre sa réputation de maladie hautement foeticide.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

P. MORIN

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALEX R.- Die approximative Haufugkeit der Listerioseninfektion in der Schwangershaft.- Arch. gynäk. 1955, 186, 381-384.

2 - ALEX R., POTEL J. - Listeriose und Schwangershaft.- Geburts. u. Franenheilk 1953, 13, 651-659.

3 - ALEX R.- Diagnose der Neugeborenenlisteriose durch Mekonium-Untersuchumgen.- Zbl. Gynäk., 1960, 82, 57.

4 - ALISON F., SARRUT S.- La listériose foeto-placentaire. Formes classiques et formes asymptomatiques.- Arch. Franç. Péd., 1967, 24, 269-284.

5 - AMIEL-TISON C., FLEURQUIN N., LARROCHE J.C., MINKOWSKI (Pr. Agr. A.) - A propos de sept observations de listérioses néo-natales. Discussion de quelques problèmes actuels.- Péd., T. XVIII, 5, 1963.

6 - ANTON W.- Zbl. Bakt. I. Abt. Orig., Fév. 1934, 131, 89-103.

7 - ATKINSON E.- Meningitis associated with Gram positive bacille of diphteroid type.- Med. J. Aust., 1917, 115-118.

8 - BARBER M.- Comparative study of Listerella and

Erysipelothrix.- J. Path. Bact., Janv. 1939, 48, 11-23.

9 - BEARNS R.E., GIRARD K.F.- The effect of pasteurization on Listeria monocytogenes.- Canad. J. Microb., Fév. 1958, 4, 55-61.

10 - BENAZET F., SOHIER R., BONJEAN M.- Les encéphalites listériennes suppurées ; forme rare de la listériose humaine.- Presse Méd., 1957, 65, 2168-2170.

11 - BRET A.J., COUPE C., SOLLE R., THIBAULT P.- Méningite à Listeria monocytogenes du nouveau-né. Un cas de guérison.- Arch. Franç. Péd., 1957, 14, 298-301.

12 - BRET A.J., DURIEUX R.- Infections maternelles et néo-natales à Listeria monocytogenes.- Presse Méd. 1960, 53, 2031-2032.

13 - BRET A.J., GODLEWSKI S., VALENTIN H., SOLLE R., KHOCHNEVIS R., COUPE C.- Infections à Listeria.- Gaz. Méd. France 1960, 67, 1717-1724.

14 - BRET A.J., VALENTIN H., LESTAPIS - Septicémie à Listeria monocytogenes chez une femme enceinte. Avortement consécutif.- Rev. Franç. Gynéc., 1960, 55, 143-147.

15 - BRET A.J., DURIEUX R.- A propos de l'infection néo-natale ; ses modes de transmission de la mère à l'enfant.- Rev. Franç. Gynéc. 1963, 58, 1-18.

16 - BRET A.J., DURIEUX R. - Cinq cas de listériose survenus au cours de la gestation. Valeur des tests sérologiques.- Rev. Franç. Gynéc., 1965, 2.

17 - BRET A.J., GREPINET J.- Placentites et avortements d'origine infectieuse.- Rev. Franç. Gynéc., 1967, 7/8.

18 - BRETON A., BEERENS H., BOUVIER C., DUPUIS C.- Contribution à l'étude des listérioses infantiles.- Gaz. Hôp. Paris, Janv. 1959, 131, 75-90.

19 - BRUNET C., CHASSIGNOL S., MOULIN A.- Floraison de listérioses observées dans les services de pédiatrie lyonnaise en 1964.- J. Méd. Lyon, 1965, 46, 1350.

20 - BURN C.G.- Characteristics of a new species of the germs Listerella obtained from human sources.- J. Bact., 1935, 30, 573-591.

21 - BURN C.G.- Clinical and pathological features of infection caused by new pathogen of the germs Listerella.- Amer. J. Path. 1936, 12, 341-348.

22 - COTONI L.- A propos des bactéries nommées Listerella. Rappel d'une observation ancienne de méningite chez l'homme.- Ann. Inst. Pasteur, 1942, 68, 92-95.

23 - COULOMBIER G.- Un cas de méningite à Listeria chez un nouveau-né. Les listérioses humaines.- Thèse Méd. Paris, 1955.

24 - COULOMBIER G., SARRUT S., ALISON F., ROSSIER A.- La listériose du nouveau-né.- Arch. Franç. Péd., 1956, 13, 943-960.

25 - DHAWAN K., DHALL S.R.- Role of listerial infection of the genital tract in the causation of repeated abortion and chronic vaginal discharges.- J. Obst. Gynaec. India, 1963, 13, 499.

26 - DOUKER-VOET J.- Epidemiology of listeriosis.- T. Diergeneesk 1962, 87, 1657-1663.

27 - DUMAS - Listeria monocytogenes.- Bactériologie médicale. Collection médico-chir., Flammarion.

28 - DUMONT J., COTONI L.- Bacille semblable au bacille du rouget du porc rencontré dans le liquide céphalo-rachidien d'un méningitique.- Ann. Inst. Pasteur, 1921, 35, 625-635.

29 - DUMONT M.- Listériose et grossesse.- Rev. Path. Comp., 1965, 2, 9, 772.

30 - DURIEUX R.- Contribution à l'étude des listérioses du nouveau-né. Thèse Paris, 1958.

31 - ECK H.- Encephalomyelitis listeriaca apostematosa.- Schweiz. med. Wschr. 1957, 87, 210-214.

32 - ENJALBERT L., RAYNAL M.- Méningites à Listeria monocytogenes.- Toulouse Méd., 1956, 57, 57-65.

33 - ENJALBERT L., BARDIER A., COMBES B.- Quatre observations récentes de méningite à Listeria monocytogenes.- Presse Méd. 1957, 65, 1667-1668.

34 - ENJALBERT L., LARENG M.B., JEOFFRE A.- Actualité des listérioses.- Rev. Méd. Toulouse, 1966, II, 457-465.

35 - EKELUND H. et coll.- Listeria infection in the foetus and the newborn.- Acta Paediat. 1962, 51, 698-711.

36 - ERDMANN G., SANDER M., SCHELL H., SIMON C.- Beitrage zum Frankheitsbild der Neugeborenen Listeriose.- Ann. Paediat. Basel, Fév. 1958,

190, 65-93 et Mars 1958, 190, 147-162.

37 - EYER H., SEELIGER H., LINZENMEIER G.- Die Listeriose.- Arztl. Praxis Wien 1956, N° 5 et 6.

38 - FASQUELLE R.- Les trois aspects de la lutte contre les germes infectieux.- J. Peyronnet, édit., 1955.

39 - FICHU C.- Listérioses néo-natales.- Thèse Paris, 1967, N° 770.

40 - FRADIN J., ISIDOR P.- Un cas de listériose placento-foetale. Spécificité histologique des lésions placentaires.- Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obst. Franç. 1964, 16, 5, 521-525.

41 - GASTINEL P., REILLY J.- Congrès français de Médecine, XIXe session - Masson, édit., 1927.

42 - GAUTIER J.- Les infections humaines à Listeria monocytogenes.- Rev. Prat. 1958, 8, 3481-3485.

43 - GETAZ J.- La listériose. Point de vue de l'obstétricien.- Bull. Soc. Gyn. Obst. 1962, 14, 237-239.

44 - GORET P., OUDAR J.- Les listérioses animales. Fréquence et incidence éventuelle chez l'homme.- Rev. Path. Comp. 1965, 65, 602-627.

45 - GRAHAM R., HESTER H.R., LEVINE N.D.- Studies on Listerella strain isolated from premature bovine fetus.- J. Infect. Dis., Janv.-Fév. 1940, 66, 91-96.

46 - GRAY M.L., STAFSETH H.J., THORP F.Jr.- The effect of streptomycin on Listeria.- J. Amer. Vét. Med. Ass., Sept. 1949, 115, 171-173.

47 - GRAY M.L., THORP F.Jr., LAINE S.L.- The effect of aureomycin on Listeria monocytogenes.- Bact. Proced. 1950, 93.

48 - GRAY M.L., STAFSETH H.J., THORP F.Jr.- The use of potassium tellurite, sodium azide and acetic acid in a selective medium for the isolation of Listeria monocytogenes.- J. Bact. 1950, 59, 443-444.

49 - GRAY M.L., MOORE G.R.- Aureomycin in the treatment of ovine and bovine listeriosis with notes on survival.- N.-Amer. Vet. 1953, 34, 99.

50 - GRAY M.L., SINGH C., THORP F.Jr.- Abortion stillbirth, early death of young in rabbits by listeria monocytogenes : 1- Ocular instillation. 2- Oral exposure.- Proced. Soc. Exp. Biol. (N. Y.), 1955, 89, 163-175.

51 - GRAY M.L. - Genital listeriosis as a cause of repeated abortion.- Lancet, 1960, 2, 315.

52 - GRAY M.L.- Epidemiological aspects of listeriosis.- Amer. J., Publ. Hlth. 1963, 53, 554-563.

53 - GRAY M.L., KILLINGER A.H.- Listeria monocytogenes and listeric infections.- Bact. Rev. 1966, 30, 309.

54 - HARVIER P., LAVERGNE G.H., CLAISSE R.- Infections humaines à Listerella monocytogenes.- Bull. Acad. Méd. Paris, Juil. 1942, 126, 402-404.

55 - HOOD M.- Listerioris, report of 10 cases.- Amer. J. Clin. Path. 1957, 28, 18-26.

56 - HOOD M.- Listeriosis as an infection of pregnancy manifested in the newborn.- Pediatrics, 1961, 27, 390-396.

57 - HULPHERS G.- Necrosis of the liver in rabbits caused by a bacteria not yet described.- Svensk. veter. (Stockholm), 1911, 16, 265-273.

58 - JACQUOT B.- Contribution à l'étude des localisations cérébro-méningées de la listériose.- Thèse Nancy, 1959.

59 - JOSEPHSON J.E., BUTLER R.W., HUTTON C.J.- Report of a fatal case of listeriosis meningitis in a seven day old infant.- Canad. Med. Ass. 1958, 78, 262-264.

60 - JULIANELLE L.A., PONS C.A.- Identification of Listerella monocytogenes.- Proced. Soc. Exp. Biol., 9, N.Y., 1939, 40, 362-363.

61 - JULIANELLE L.A.- Biological and immunological, studies of Listerella monocytogenes.- J. Bact. 1961, 42, 367-383.

62 - JULIANELLE L.A., MOORE E.- Pathological changes in Listerella infection, particularly of eye.- Amer. J. Path. 1942, 18, 813-825.

63 - LAPEYSSONNIE L.- Listeria et listérioses. Données récentes de biologie et d'épidémiologie.- Biol. Méd., Mars-Avril 1959, 57, 99-109.

64 - LAUMONNIER R., ROBIN L.A., TAYOT J.- L'anatomie pathologique des listérioses humaines.- Arch. Anat. Path. 1962, 10, 7-18.

65 - LAWLER F.C.- Listeria monocytogenes as a cause of foetal loss.- Amer. J. Obst. Gynec., 1964, 89, 7, 915-923.

66 - LEMELAND J.F.- A propos de 33 cas de listériose humaine. Contamination par voie digestive chez

l'adulte.- Thèse Rouen, 1967.

67 - LEVY M.L.- Listeria monocytogenes in voles.- Vet. J., 1948, 104, 310.

68 - LIEBE S.- Die Neugeborenen listeriose.- Arch. Kinderheilk 1966, 174, 320-321.

69 - LINE F.G., APPLETON F.G.- Listeria monocytogenes in premature infant.- J. Pediat. 1952, 41, 97-99.

70 - LINZENMEIER G., SEELIGER H.- Z. Hyg. Infekt. 1953, 137, 440-451.

71 - LINZENMEIER G., KROPP K., LUCHTRATH H.- Listeriose bein Neugeborenen.- Z. Kinderheilk, 1953, 73, 505-512.

72 - LINZENMEIER G., SEELIGER H.- Zbl. Bakt. 1. Abt. Orig. 1954, 160, 543-558.

73 - LOURIA D.B.- A propos de 15 cas de listériose chez les cancéreux, porteurs de néoplasmes lymphatiques.- P. M. 1966, 74, 2335.

74 - LUCAS A., BOULEY G.- Etude sur la listériose et Listeria monocytogenes dans quelques espèces animales.- Rec. Méd. vét. 1955, 131, 151-170.

75 - LUCAS A., SEELIGER H.- Types sérologiques de quelques souches de Listeria monocytogenes rencontrées en France.- Rec. Méd. vét. 1957, 133, 373-378.

76 - LUTTOR C.- A case of neo-natal death due to listeriosis and a review of the problem.- Amer. J. Obst. Gynec. 1958, 75, 759-761.

77 - LYONNET R., VERRIER J.P.- Quatre observations de contamination foetale au cours de listérioses chez la femme enceinte.- Lyon Méd., 1966, 98, 32, 211-215.

78 - MAC NAUGHTON M.C.- Listeria monocytogenes in abortion.- Lancet, 1962, 2, 484.

79 - MARTIN R., SUREAU B., MILLET A., QUELIN-RIMETZ- Méningite humaine à Listeria monocytogenes. Traitement sulfamide-pénicilline. Echec.- Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1947, 63, 468-471.

80 - MARTIN R.- Le traitement des infections listériennes.- Vie Méd., 1962, 43, 1616-1626.

81 - MARTIN Cl., BEAUVIEUX Y.J.- Trois cas de listériose néo-natale. Guérison.- J. Méd. Bordeaux, 1965, 142, 1647.

82 - MONNET P.- Listériose néo-natale. Considération sur ses modalités de transmission.- Péd. 1965, 20, 709.

83 - MONNET P.- Listériose néo-natale.- Rev. Path. Comp. 1965, 2, 9.

84 - MONNET P., CHASSIGNOL S.- Diagnostic biologique de la listériose humaine.- Lyon Méd. 1966, 98, 48, 1245-1271.

85 - MORRIS M.C., JULIANELLE L.A. - Study of ocular infection induced experimentally with Bacterium monocytogenes.- Amer. J. Ophtalm. 1935, 18, 535-541.

86 - MORRIS J.A., NORMAN M.C.- Isolation of Listeria monocytogenes from ferrets.- J. Bact. 1950, 59, 313-314.

87 - MURRAY E.G.D., WEBB R.A., SWANN M.B.R.- A disease of rabbits characterized by a large mononuclear leucocytosis caused by a hitherto undescripted bacillus Bacterium monocytogenes.- J. Path. Bact. 1926, 29, 407-439.

88 - NOLOT B., MOREL Cl.- Un cas de listériose vaginale découverte au cours de la grossesse.- Rev. Franç. Gynéc. 1966, 61, 385.

89 - NORMAN M.C.- Effect of aureomycin and chloramphenicol on two recently isolated strains of Listeria monocytogenes.- Proced. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 1951, 76, 435-437.

90 - NYFELDT A.- Etiologie de la mononucléose infectieuse.- C.R. Soc. Biol., Juin 1929, 101, 590-592.

91 - NYSTROM K.G., KARLSSON K.A.- Sensitivity of Listeria monocytogenes in vitro to different antibiotics and chimiotherapeutics.- Acta Paediat. 1961, 60, 113.

92 - OLSON C., COOK R.H., BAGDONAS V.- An attempt to immunize sheep during a outbreak of listeriosis.- Amer. J. Vet. Res. 1951, 12, 306.

93 - ORTEL S.- Z. Immunforsch. 1955, 112, 122-130.

94 - OSEBOLD J.W., SAWYER M.T.- Immunization studies on listeriosis in mice.- J. Immunol. 1957, 78, 262-268.

95 - OSEBOLD J.W.- An epizootiological study of listeriosis.- J. Amer. Vet. Med. Ass. 1957, 130, 471-475.

96 - OSEBOLD J.W., SAWYER M.T.- Agglutinating antibodies for Listeria monocytogenes in human

serum.- J. Bact. 1955, 70, 350-351.

97 - PATERSON J.S.- The present position regarding Listerella monocytogenes infection in animals and man.- Vet. Rec. 1939, 51, 873-876.

98 - PATERSON J.S.- Flagellar antigens of organisms of genus Listerella.- J. Path. Bact. 1939, 48, 25-32.

99 - PATERSON J.S.- Antigenic structure of organisms of genus Listerella.- J. Path. Bact. 1940, 51, 427-436.

100 - PATERSON J.S.- Experimental infection of chick embryo with organisms of genus Listerella.- J. Path. Bact. 1940, 51, 437-440.

101 - PATOCKA F., HLOUCAL L., MENCIKOVA E.- Beitrag zur menschlichen Listeriose.- Schweiz. med. Wschr. 1956, 86, 808-811.

102 - PIRIE J.H.- New disease of weld rodents "Tiger river disease".- Publ. S. Afr. Inst. Med. Res. 1927, 3, 163-186.

103 - PIRIE J.H.- Genus Listerella Pirie.- Science, 1940, 91, 383.

104 - PIRIE J.H.- Listeria change of name for a genus of bacteria.- Nature (London), 1940, 145, 264.

105 - PIRIE J.H.- Bacterial encephalitis from genus Listerella : new disease of man and animals.- S. Afr. Med. J., 1938, 12, 51.

106 - PORTER J.R., HALE W.M.- Effect of sulfanilamide and sulfapyridine on experimental infections

with Listerella and Erysipelothrix in mice.- Proced. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 1939, 42, 47-50.

107 - POTEL J.- Zur granulomatosis infantiseptica.- Zbl. fur Bact. 1952, 59, 329-331.

108 - POTEL J.- Zur epidemiologie der Listeriose der Neugeborenen.- Dtsch. Gesundhwes. 1954, 9, 92-95.

109 - POTEL J.- Sechs jahre listeriose-forschung und diagnose mit besonderer berücksichtigung der neugeborenen listeriose.- Arch. Hyg. Munchen, 1955, 139, 245-264.

110 - POTEL J.- Uber die Listerioze.- Mediz. 1956, 5, 977-982.

111 - RABAU E., DAVID A. - Listeria monocytogenes in abortion.- J. Obst. Gynec. Brit. Common., 1963, 70, 3, 481-482.

112 - RAPPAPORT F., RABINOVITZ M., TOAFF R., KROCJIK N.- Genital listeriosis as a cause of repeated abortion.- Lancet, 1960, 1, 1273-1275.

113 - REISS H., POTEL J., KREBS A.- Granulomatosis infantiseptica eine Allegemeininfektion bei Neugeborenen und Sauglingen mit miliarem Granulomen.- Z. ges. inn. Med. 1951, 6, 451-457.

114 - REYMOND A., BOZIG C., GRANDGUILLAUME P.- La listériose. A propos de deux observations de listériose foetale et néo-natale.- Schweiz. med. Wschr. 1959, 89, 495-499.

115 - ROBIN L.A., MAGARD H.- Contribution au diagnostic bactériologique des méningites à Listeria monocytogenes.- Ann. Inst. Pasteur, 1960, 99, 905-915.

116 - ROST H.F., PAUL H., SEELIGER H.- Habitueller abort und listeriose.- Dtsch. med. Wschr., 1958, 83, 1893-1897 et 1934-1937.

117 - RUFFOLD - Listeria monocytogenes as a cause of pregnancy wastage.- Obst. and Gynec. 1962, 19, 533-536.

118 - SACKSE H., POTEL J.- Uber kreuzeaktionen zwischen härnosensitinen aus streptokokken und listerien.- Z. Immunforsch. 1957, 114, 472-485.

119 - SARRUT S., ALISON F.- Etude du placenta dans 21 cas de listériose congénitale.- Arch. Franç. Péd. 1967, 24, 285-302.

120 - SCHULTZ W.- Diaplacentare infektion durch listerien.- Arch. gynäk. 1957, 189, 128-132.

121 - SEDALLIAN P., MOMECOURT J., MARAL R.- Infections à Listerella.- Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1948, 64, 346-350.

122 - SEDALLIAN P., BERTOYE A., CARRAZ M.- Les listérioses humaines.- J. Méd. Lyon 1949, 30, 589-593.

123 - SEELIGER H., LEINWEBER R.- Listeria meningitis in der Schwangerschaft.- Munch. med. Wschr. 1952, 94, 2317-2322.

124 - SEELIGER H.- Zur serodiagnostic der listeriose mittels der agglutinations und komplementbindungsreaktion.- Z. Immunforsch. 1953, 110, 252-264.

125 - SEELIGER H., LINZENMEIER G.- Die listeriose und ihre Erriger(Listeria monocytogenes).- Z. Hyg. Infekt. 1952, 53, 136, 335-378.

126 - SEELIGER H., LINZENMEIER G.- Etude sérologique des souches de Listeria monocytogenes isolées en France.- Ann. Inst. Pasteur, 1955, 88, 127-128.

127 - SEELIGER H.- Serologische kreuzreaktion swischen Listeria monocytogenes und enterokokken.- Z. Hyg. Infekt. 1955, 141, 15-24.

128 - SEELIGER H., SOULZBACHER F.- Antigenic relationship between Listeria monocytogenes and Staphylococcus aureus.- Canad. J. Microb., 1956, 2, 220-237.

129 - SEELIGER H.- Listeriosis.- Un volume, édition de 1961, chez Karger (Bâle).

130 - SEELIGER H.- Deutsch. med. Wschr. 1967, 9, 2, 1097.

131 - SMITH C.W., MARSHALL J.D., EVELAND W.C.- Identification of Listeria monocytogenes by the fluorescent antibody technic.- Proc. Soc. exp. biol. med. 1960, 103, 842.

132 - SOHIER R.- Comportement différent des Erysipelothrix et des Listeria sur milieu de culture à l'esculine.- Ann. Inst. Pasteur, 1948, 74, 57-59.

133 - SUCHANOVA M., MENCIKOVA E.- Zbl. Bakt. I. Abt. orig. 1958, 170, 547-564.

134 - SUREAU B., BERROD J.- Les listérioses dans la pathologie humaine actuelle.- Gaz. Méd. de France, 75, 5 Mars 1968.

135 - THAMM H.- Listeriose unter Rehwill.- Zbl. Bakt. I. Abt. orig., 1957, 167, 417-418.

136 - THAN-TRONG HIEU - La place des listérioses en pathologie maternelle et néo-natale.- Thèse Paris, 1963, N° 21.

137 - TOAFF R., KROCJIK N., RABINOVITZ M.- Genital listeriosis in the male.- Lancet, 1962,2,482.

138 - TROISIER S. et PASQUIER H.- Listériose et grossesse.- Soc. Gyn. Obst. Paris, 1958, 10, 5, 516-519.

139 - TRUB C.L.P., BOESE W.- Listeria monocytogenes im Begierungsbezirk Düsseldorf.- Dtsch. Med. Wschr., 1958, 83, 211-214.

140 - VAN GELDER D.W.- Neo-natal infection in a community hospital.- J. Am. Med. Assoc. 1959, CLXIX, 559-566.

141 - VERGE J., GORET P.- Les maladies communes à l'homme et aux animaux. La listériose ou listérellose.- Rec. Méd. Vét. 1941, 117, 5-29.

142 - WEINGARTNER - Dtsch. Med. Wschr. 1967, 9, 2, 1098-1104.